

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Effets d'un traitement adjuvant de glycine versus un placebo sur les symptômes et la cognition dans la schizophrénie.**

**Analyse préliminaire**

par

Melissa Rinaldi

Département de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de maîtrise

en sciences biomédicales

option psychiatrie

décembre, 2007

© Melissa Rinaldi, 2007



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Effets d'un traitement adjuvant de glycine versus un placebo sur les symptômes et la cognition dans la schizophrénie dans une étude randomisée en chassée croisé

présentée par :

Melissa Rinaldi

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marc Lavoie, PhD., président-rapporteur  
François Guillem, PhD., directeur de recherche  
Pierre Landry, MD, PhD., co-directeur  
Boutheina Jemel, PhD., membre du jury

## Résumé

Une diminution de la transmission glutamatergique, impliquant notamment les récepteurs de type NMDA, semble jouer un rôle majeur dans la schizophrénie. Ce trouble serait plus particulièrement impliqué dans l'expression des symptômes négatifs et dans les déficits cognitifs qui sont les plus réfractaires aux traitements antipsychotiques actuels. Des études *in vitro* ont montré que, pour fonctionner, les récepteurs NMDA nécessitent non seulement la liaison de glutamate, mais aussi celle de la glycine. Cet acide aminé agit comme co-agoniste obligatoire et potentialise l'effet du glutamate. De cette observation est venue l'idée que l'addition de la glycine au traitement antipsychotique pourrait améliorer la réponse thérapeutique des patients. Quelques études ont d'ailleurs montré un effet bénéfique de la glycine sur les symptômes négatifs et quelques arguments suggèrent également un effet sur les troubles cognitifs, quoique ceux-ci n'aient pas été testés explicitement par des mesures objectives avec une batterie de tests cognitifs. Cette étude a donc pour but d'évaluer les effets de l'addition de la glycine au traitement de patients schizophrènes sur les symptômes négatifs et plus précisément sur les troubles cognitifs associés à la maladie. Après une évaluation initiale (T0), la moitié des douze patients ont reçu la glycine (0,5g/kg/jr ----30g/jr) pour une période de 12 semaines et l'autre un placebo. Une évaluation (T1) a été faite à la fin de cette période. Chaque évaluation comprendrait une quantification des symptômes (SAPS/SANS) et une batterie de tests neuropsychologiques. En résumé, les données pilotes de cette étude vont dans le sens des études précédentes qui montraient que la glycine est efficace sur les symptômes négatifs, en particulier de la pauvreté affective chez les patients qui recevaient la glycine comparés à ceux qui recevaient le placebo. Nos résultats montrent aussi que la glycine tend à

améliorer certains symptômes positifs, et plus particulièrement certains troubles de la pensée formelle, caractéristique de la désorganisation schizophrénique. Nos résultats montrent enfin que l'adjonction de glycine au traitement antipsychotique tend à améliorer l'attention et leur capacité à traiter les interférences.

**Mots-clés :** Schizophrénie, Glycine, Glutamate, NMDA, Cognition, Mémoire

## Abstract

A decrease of the glutamatergic transmission, implying notably the type of NMDA receptors, seems to play a major role in schizophrenia. This disturbance would be implied more particularly in the expression of the negative symptoms and in the cognitive deficits that are the more refractory to current antipsychotic treatments. In-vitro studies showed that, to work, the NMDA receptors necessitate not only the liaison of glutamate, but also the one of the glycine. This amino acid acts as obligatory co-agonist and potentiates the effect of glutamate. This observation came from the idea that the addition of the glycine to the antipsychotic treatment could improve the therapeutic response of the patients. Some studies have besides shown a beneficial effect of glycine on the negative symptoms and some arguments equally suggest an effect on the cognitive disturbances, although these studies were not tested explicitly by a battery of cognitive tests, for example. This study has therefore for specific goal the evaluation of the effects of the addition of glycine to the treatments of schizophrenic patients on the negative symptoms and precisely on the cognitive disturbances associated to the disease. After an initial evaluation (T0), half of the twelve patients accepted the glycine (0,5g / kg / jr---30g / jr) for a period of 12 weeks and other half, the placebo. An evaluation (T1) was done at the end of this period. Every evaluation will include a quantification of the symptoms (SAPS/SANS) and a battery of neurological tests. The first result of this preliminary study is that there was an improvement in the negative symptoms, particularly towards the emotional poverty for the patients on glycine, compared to those on placebo. Our results also show that glycine tends to ameliorate certain positive symptoms, and more particularly some disturbances in thought processing, characteristics

of schizophrenic disorder. Our results also show that the addition of glycine with the antipsychotic treatment tends to ameliorate attention and its capacity to treat mental interferences.

**Keywords:** Schizophrenia, Glycine, Glutamate, NMDA, Cognition, Memory

# Table des matières

RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	V
TABLE DES MATIÈRES .....	VII
LISTE DES TABLEAUX .....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XI
REMERCIEMENTS.....	XIV
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 LA SCHIZOPHRÉNIE.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1 HISTORIQUE .....</b>	<b>1</b>
1.1.1.1 Bénédict Augustin Morel (1809-1873).....	1
1.1.1.2 Emil Kraepelin (1856-1914).....	2
1.1.1.3 Eugen Bleuler (1857-1939).....	3
1.1.1.4 La schizophrénie aujourd'hui : Classement DSM-IV .....	5
<b>1.1.2 CLASSEMENT DES SYMPTÔMES (CROW, 1980).....</b>	<b>6</b>
1.1.2.1 Symptômes positifs .....	6
1.1.2.2 Symptômes négatifs .....	7
1.1.2.3 Troubles cognitifs et la schizophrénie.....	8
<b>1.1.3 ÉTIOLOGIE DE LA SCHIZOPHRÉNIE .....</b>	<b>11</b>
1.1.3.1 Facteur Génétique .....	11
1.1.3.2 Facteurs Périnataux et la théorie de Weinberger .....	12
1.1.3.3 Environnement .....	12
1.1.3.4 Facteur cognitif.....	13
<b>1.2 OUTILS D'EXPLORATIONS.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.1 NEUROANATOMIE DE LA SCHIZOPHRÉNIE.....</b>	<b>14</b>
1.2.1.1 Les lobes frontaux .....	14
1.2.1.2 Cortex temporal et hippocampique.....	15
1.2.1.2.1 Le cortex pariétal .....	15
1.2.1.2.2 Bases Neurochimiques.....	16
1.2.1.2.2.1 Dopamine (DA) .....	16
1.2.1.2.2.2 Sérotonine (5HT) et noradrénaline (NA) .....	19
1.2.1.2.3 Glutamate (Glu) : Hypothèse et symptômes .....	20
1.2.1.2.3.1 Glutamate et PLT; Cognition vs excitotoxicité.....	23
1.2.1.2.3.2 La glycine comme une alternative .....	24
<b>1.3 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>29</b>
<b>1.4 HYPOTHÈSES.....</b>	<b>29</b>
<b>2 MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 PARTICIPANTS-SUJETS.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2 PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL GÉNÉRAL.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2.1 PLAN EXPÉRIMENTAL.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2.2 ÉVALUATION DES SYMPTÔMES.....</b>	<b>35</b>
<b>2.2.3 ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE.....</b>	<b>38</b>
2.2.3.1 Test de barrage de Zazzo.....	38
2.2.3.2 Empan mnésique .....	38
2.2.3.3 Fluence verbale .....	39
2.2.3.4 Test de similarité.....	39
2.2.3.5 Apprentissage et rappel d'une liste de mots .....	39
2.2.3.6 Apprentissage et rappel d'une histoire .....	40
2.2.3.7 Apprentissage de figures .....	40
2.2.3.8 Apprentissage de figures complexes .....	41



2.2.3.9	Test d'interférence et relâchement d'interférences de Wickens .....	41
2.2.3.10	Test de Stroop: couplage de mots et de couleurs.....	42
2.3	ANALYSE DES RÉSULTATS.....	43
3	RÉSULTATS .....	44
3.1	COMPARAISON DES GROUPES A T0.....	44
3.1.1	DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....	44
3.1.2	DONNÉES CLINIQUES (SYMPTÔMES).....	44
3.1.3	DONNÉES NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	45
3.2	EFFET DU TRAITEMENT GLYCINE .....	46
3.2.1	DONNÉES CLINIQUES : SYMPTÔMES NÉGATIFS .....	47
3.2.2	DONNÉES CLINIQUES : SYMPTÔMES POSITIFS .....	52
3.2.3	DONNÉES NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	54
4	DISCUSSION.....	59
4.1	EFFET CLINIQUE DE LA GLYCINE.....	59
4.1.1	RÉCAPITULATION DES TESTS EN FONCTION DES RÉSULTATS OBTENUS ..	59
4.1.2	SYMPTÔMES NÉGATIFS.....	61
4.1.3	SYMPTÔMES POSITIFS .....	62
4.2	EFFETS COGNITIFS DE LA GLYCINE.....	65
4.2.1	ATTENTION .....	65
4.2.2	SENSIBILITÉ ET INHIBITIONS DES INTERFÉRENCES .....	65
4.2.3	APPRENTISSAGE DE MOTS .....	66
4.3	LES LIMITES DE L'ÉTUDE .....	67
4.4	ORIGINALITÉ DE L'ÉTUDE .....	68
4.5	IMPACT POTENTIEL ET DÉVELOPPEMENT FUTUR .....	69
5	CONCLUSION .....	71
6	BIBLIOGRAPHIE .....	73
	ANNEXE 1.....	89
	ANNEXE 2.....	121
	ANNEXE 3.....	122
	ANNEXE 4.....	123
	ANNEXE 5.....	124
	ANNEXE 6.....	126

## Liste des tableaux

TABLEAU 1. COMPARAISON D'ÉTUDES PORTANT SUR L'ADDITION DE GLYCINE AU TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE CHEZ UN PATIENT SCHIZOPHRÈNE .....	27
TABLEAU 2 CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION POUR LA SÉLECTION DES SUJETS .....	31
TABLEAU 3 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PARTICIPANTS DE RECHERCHE .....	32
TABLEAU 4 ÉCHELLE D'APPRÉCIATION DES SYMPTÔMES POSITIFS (SAPS) .....	36
TABLEAU 5 ÉCHELLE D'APPRÉCIATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS (SANS) .....	37
TABLEAU 6 LES MOYENNES ET DES DÉVIATIONS STANDARDS (ENTRE PARENTHÈSE) DES RÉSULTATS CLINIQUES DES SUJETS DES GROUPES G1 ET G2 AU TEMPS T0 .....	44
TABLEAU 7 LES MOYENNES ET LES DÉVIATIONS STANDARDS (ENTRE PARENTHÈSE) DES RÉSULTATS NEUROPSYCHOLOGIQUES DES SUJETS DES GROUPES G1 ET G2 AU TEMPS T0 .....	45
TABLEAU 8 SYMPTÔMES CLINIQUES ET COGNITIFS DES DIFFÉRENTES RÉGIONS CORTICALES .....	60

## Liste des figures

FIGURE 1 MODÈLE DE GRACE : HYPOTHÈSE DOPAMINERGIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE.....	18
FIGURE 2 MODÈLE DE CARLSSON : HYPOTHÈSE GLUTAMATERGIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE .....	22
FIGURE 3 REPRÉSENTATION DU RÉCEPTEUR NMDA MONTRANT LE SITE DU GLUTAMATE ET DE LA GLYCINE .....	24
FIGURE 4 SCHÉMA DE LA MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE .....	34
FIGURE 5 LES SCORES DU DEGRÉ DE L'EXPRESSION FIGÉE DU VISAGE SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LA QUANTIFICATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS DE LA PAUVRETÉ AFFECTIVE .....	47
FIGURE 6 LES SCORES DU DEGRÉ DE LA DIMINUTION DES MOUVEMENTS SPONTANÉS SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LA QUANTIFICATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS DE LA PAUVRETÉ AFFECTIVE .....	48
FIGURE 7 LES SCORES DU DEGRÉ DE LA PAUVRETÉ DE L'EXPRESSION GESTUELLE SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LA QUANTIFICATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS DE LA PAUVRETÉ AFFECTIVE .....	49
FIGURE 8 LES SCORES DU DEGRÉ DE LA MONOTONIE DE LA VOIX SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LA QUANTIFICATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS DE LA PAUVRETÉ AFFECTIVE .....	50
FIGURE 9 LES SCORES DU DEGRÉ DE LA DIMINUTION DES INTÉRÊTS ET DE L'ACTIVITÉ SEXUEL SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LA QUANTIFICATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS DE L'ANHÉDONIE ...	51
FIGURE 10 LES SCORES DU DEGRÉ D'INCOHÉRENCE SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LA QUANTIFICATION DES SYMPTÔMES POSITIFS DES TROUBLES DE LA PENSÉE .....	52
FIGURE 11 LES SCORES DU DEGRÉ DE LOGORRHÉE SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LA QUANTIFICATION DES SYMPTÔMES POSITIFS DES TROUBLES DE LA PENSÉE .....	53
FIGURE 12 LE SCORE DU NOMBRE MOYENS DE MOTS RAPPELÉS À L'APPRENTISSAGE SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LE TEST DE L'APPRENTISSAGE DE MOTS .....	54
FIGURE 13 LE SCORE DU NOMBRE D'ÉLÉMENTS DE LA FIGURE CORRECTEMENT COPIÉS SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LE TEST DE L'APPRENTISSAGE DE FIGURES COMPLEXES (COPIE DE FIGURE COMPLEXE).....	55
FIGURE 14 LE SCORE DU NOMBRE MOTS-COULEURS (MC) SCANNÉS EN 45 SECONDES SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LE TEST DE STROOP .....	56
FIGURE 15 LE SCORE DU NOMBRE DE MOT, QUI NE CORRESPOND PAS À LA COULEUR DE L'ENCRE, RÉUSSI À SCANNER EN 45 SECONDES SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LE TEST DE STROOP INTERFÉRENCE .....	57
FIGURE 16 LE SCORE DU NOMBRE D'INTRUSIONS AU RAPPEL DES MOTS DE LA LISTE 4 SELON LES DEUX GROUPES DE SUJETS DANS LE TEST DE WICKENS .....	58
FIGURE 17 MODE POSSIBLE D'ACTION DE LA GLYCINE DANS L'AMÉLIORATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS ET DE DÉSORGANISATION SELON LES MODÈLES DE GRACE.....	63

## Liste des sigles et abréviations

Sz	Schizophrénie
CPZ	Chlorpromazine
MCT	Mémoire à court terme
MLT	Mémoire à long terme
CPT	Continuous performance test
WSCT	Wisconsin sorting card test
IRMf	Imagerie par résonance magnétique
TEP	Tomographie par émissions de protons
DA	Dopamine
D2	Dopaminergique
5HT	Sérotonine
NA	Noradrénaline
Glu	Glutamate
PCP	Phencyclidine
MK-801	Dizocilpine (antagoniste non-compétitif de NMDA)
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
GABA	Interneurones gabaergiques
PLT	Potentialisation à long terme
Gly	Glycine
PANSS	Positive and Negative syndrome scale (échelle de syndrome positif et négative)
DSM-IV	Diagnostic Statistical Manual
T0	Temps zéro (initial)
T1	Temps un (mi-temps)
T2	Temps deux (final)
G1	Groupe 1
G2	Groupe 2
SAPS	Scale for the assessment of positive symptoms (échelle d'évaluation des symptômes positifs)
SANS	Scale for the assessment of negative symptoms (échelle d'évaluation des symptômes négatifs)
WMS-R	Wechsler Memory Scale-revised (échelle de mémoire Wechsler-révisée)
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-revised (échelle adulte de l'intelligence de Wechsler-révisée)
WMS-R	Vitesse de balayage
ZV	Signe par seconde

DSPD	Longueur de série maximale rappelée par le sujet dans l'ordre directe
DSPI	Longueur de série maximale rappelée par le sujet dans l'ordre indirecte
Flu	Nombre de mots données en i minute
SIM	Somme des scores de similarité entre deux mots
APM-I	Nombre de mots rappelés à l'apprentissage
AMP-D	Nombre de mots rappelés au rappel différé
HI-I	Nombre d'items rappelés en rappel immédiat
HI-D	Nombre d'items rappelés en rappel différé
WI-S	Score moyen de rappel à chaque liste
WI-I	Nombre d'intrus à chaque liste
STR-M	Temps mis à chercher les items de mots
STR-C	Temps mis à chercher les items de couleurs
STR-MC	Temps mis à chercher les items de mots-couleurs
MC	Mesure de sensibilité à l'interférence
MC <sup>1</sup>	Mesure le score prédit
MC-MC <sup>1</sup>	Mesure le score d'interférence (variable variant avec MC)
ANOVA	Analyse de variance
Pla	Placebo
Anti-DA	Anti-dopaminergique
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
PTSD	Post-traumatic stress disorder (Trouble de Stress Post-Traumatique)

*A ma mère...*

## Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche François Guillem qui a su exactement quand et quoi me dire pour me rassurer, me calmer et m'encourager à travers mes expériences de recherche et mes écrits. Sa capacité d'écriture et d'analyse expérimentale sont devenues pour moi des supports qui me guideront et m'aideront à travers le restant de ma carrière.

Je tiens à remercier mon co-directeur de recherche Dr. Pierre Landry. Merci pour m'avoir compris et m'avoir aidé, tant au niveau des études, qu'au niveau de la vie en général. Vous êtes réellement un excellent psychiatre.

Je tiens à remercier ma mère qui est absolument spéciale et superbe. Ses paroles rassurantes et chaleureuses m'ont donné la force nécessaire de toujours persévérer malgré mes insécurités. Elle était et est toujours présente, toujours là pour me guider. Tu es si forte, comme un ange qui m'aide continuellement, sans le savoir et sans demander rien en retour. Tu m'as offert le plus beau des cadeaux, la vie, et maintenant, des années plus tard, je te dis merci.

Je tiens à remercier mon père qui m'encourageait en me donnant le sens des responsabilités ainsi que de l'indépendance. Tes paroles encourageantes ont été des plus appréciées. Tes anecdotes, un peu longues et répétitives, m'ont bien fait rire !

Je tiens à remercier ma petite sœur Stephanie qui est ma meilleure amie. Tu me conseillais avec tellement de maturité et d'amour. Toujours dévouée, tu m'as appris à être plus confiante. Tes petites blagues m'ont grandement aidée à passer à travers de dures situations.

Je tiens à remercier mon copain, Thomas. Tu es incroyable. Tu étais une oreille attentive sur laquelle j'ai pu toujours me confier. Merci pour tout ton amour inconditionnel; de me comprendre, mais de me faire comprendre certaines choses aussi.

Je tiens à remercier tous les médecins qui m'ont beaucoup aidé pour le recrutement de participants pour mon projet de recherche. Un grand merci à Dr. Bentaleb, Dr.Lalonde, Dr. Stip, Dr. Landry, Dr.Lipp et Dr. Nicole.

Je tiens à remercier toutes les personnes au Centre de recherche Fernand-Seguin qui m'ont beaucoup aidé. Je remercie particulièrement Tania Pampoulova pour son aide professionnelle, toutes les heures passées à m'entraîner sur la formation des sujets, ainsi que pour son soutien moral. Louise Normandeau, excellente infirmière, très dévouée à son travail, qui a toujours pris le temps de tout m'expliquer. Martine Germain, je te remercie pour ton travail fantastique. Travailler avec toi était devenu un plaisir plutôt qu'une obligation. Merci pour ton aide, ta compréhension et toutes nos conversations. Je remercie mon collègue de travail, José Jiménez, un excellent médecin, ta compréhension, ta patience et tes paroles rassurantes étaient réellement des plus appréciées. Je tiens aussi à remercier Dre. Adrianna Mendreck, Dr. Marc Lavoie, Dre. Boutheina Jemel ainsi que Dr. Stéphane Potvin et Adam Mancini pour avoir su répondre à mes questions et avoir pris le temps de commenter sur mon mémoire. Un grand merci à tout le personnel de la pharmacie Louis-H. Lafontaine, Madame Bellavance, Monsieur Larivière et Madame Perrot, pour votre persévérance et votre dévouement dans mon projet de recherche. Merci à tout le personnel administratif du Centre de recherche, Diane Roussin, Caroline Martel, Élise Daoust, Katherine Robillard, Jean-François Dupont, votre soutien quotidien était des plus apprécié.

Je tiens à remercier tous les sujets qui ont participé dans mon projet de recherche. Merci pour votre patience, votre persévérance et votre collaboration. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible.



# 1 INTRODUCTION

## 1.1 LA SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie est un état pathologique caractérisé par une rupture de contact avec le monde et la réalité ambiante et touche environ 1 % de la population. Généralement, elle apparaît avec l'adolescence et les premières années de l'âge adulte vers 15 à 25 ans chez les hommes et un peu plus tardivement chez les femmes vers 21 à 27 ans. Dans sa forme typique, la schizophrénie est une maladie du contrôle de la pensée ou de désorganisation mentale qui est accompagnée de délires, d'hallucinations, d'un appauvrissement de l'activité (apathie), de la volonté (aboulie) et de la capacité à prendre du plaisir (anhédonie). Elle se manifeste par des épisodes aigus de psychose, alternant avec des périodes plus stables où persistent divers symptômes dont la chronicité constitue un handicap pour la vie sociale des personnes atteintes.

### 1.1.1 HISTORIQUE

#### 1.1.1.1 Bénédictine Augustin Morel (1809-1873)

D'un point de vue chronologique, le terme démence précoce a été introduit par **Bénédictine Augustin Morel (1809-1873)** (Rioux, 2001). Ce dernier voulait construire un classement basé sur l'étiologie de la folie en prenant en considération la théorie de la dégénérescence et non sur la seule observation clinique (Claridge, 1985).

### 1.1.1.2 Emil Kraepelin (1856-1914)

Ce terme a ensuite été repris par **Kraepelin (1856-1914)** (Rioux, 2001) qui s'est attaqué au problème du choix des critères de classification des maladies mentales. C'est en 1886 que ce psychiatre allemand applique le terme « démence précoce » à un groupe de maladies qui débutent à l'adolescence et progressent vers la démence de l'âge adulte. Il retient, pour la première fois, comme critère fondamental, le critère évolutif de la maladie. Selon lui, les signes extérieurs de la maladie doivent être repoussés au second plan devant les conditions d'apparition, d'évolution et de clôture de celle-ci.

En fait, il consacre un chapitre complet à la démence précoce qu'il considère comme une maladie unique pouvant se présenter sous trois formes cliniques: hébéphrénique, catatonique et paranoïde. Il confirme le critère primordial de la démence précoce comme étant évolutif et aboutissant fréquemment à un état d'affaiblissement psychique.

Plusieurs critiques portent sur le critère de discrimination évolutive, les classifications et les causes de la démence précoce proposée par Kraepelin. Il se faisait une réputation d'avoir « renoncé à chercher une signification aux symptômes observés et de ne plus les considérer que comme des signes objectifs ou quasi objectifs de telle ou telle maladie ».

Malgré la justesse de ses descriptions, Kraepelin ne considère pas le fait que le schizophrène est peut-être la conséquence de la société et qu'il est influencé par des forces sociales. Il s'intéresse donc à la structure du phénomène plutôt qu'à son contenu, à la manière de penser du patient plutôt qu'à ce qu'il pense.

### 1.1.1.3 Eugen Bleuler (1857-1939)

C'est essentiellement pourquoi, un peu plus d'une décennie plus tard, en 1911, un psychiatre suisse du nom **d'Eugen Bleuler** s'intéresse davantage au contenu de la maladie, plutôt qu'à sa composition (Rioux, 2001). Il utilise pour la première fois le mot schizophrénie pour désigner cette maladie ou ce phénomène. D'un point de vue étymologique, schizo vient du grec *skhizein*- qui signifie fendre, séparer et *-phrénie* de *-phrén* qui veut dire esprit. Il publie après plusieurs années de recherche, une monographie des démences précoces, qui est considérée comme l'acte de naissance de la schizophrénie moderne.

*Le terme "dementia praecox" ou "schizophrénie", désigne un phénomène dont l'évolution est quelquefois chronique, quelquefois marquée par des attaques sporadiques qui peuvent arrêter et régresser à n'importe quel stade mais qui ne permettent pas une rémission complète. Le désordre est caractérisé par un type spécifique d'altération de la pensée, de l'émotion et des relations au monde extérieur qui n'apparaît nulle part ailleurs de cette façon particulière."* (Traduction libre, Bleuler, 1950, Dementia praecox or the group of schizophrenia, International universities press Inc., page 9)

Bleuler croit que la désorganisation de l'esprit, observée chez les schizophrènes, est plus importante que le développement vers la démence comme caractéristique de base de la maladie. Ses travaux contribuent fortement à humaniser la notion de schizophrénie en faisant remarquer que même chez les personnes qui possèdent un fonctionnement normal,

certaines symptômes sont observables. En allant plus loin dans ses observations que Kraepelin le faisait, Bleuler veut expliquer le contenu psychique des symptômes plutôt que seulement leur arrangement.

Un autre aspect important du travail de Bleuler est la classification qu'il propose des différents symptômes de la schizophrénie. Il regroupe dans la catégorie des « symptômes fondamentaux » ou primaires, les symptômes qui sont présents dans tous les stades et tous les cas de la schizophrénie, qu'ils soient latents ou manifestes. Dans ce groupe, Bleuler inclut le désordre du processus d'association ainsi que le désordre de l'affectivité et un type particulier de pensée et de comportement qu'il qualifie d'autisme.

Le deuxième groupe de symptômes proposés par Bleuler sont les symptômes accessoires ou secondaires, qui sont ceux qui peuvent ou non se produire et qui, caractérisent les manifestations schizophréniques qui sont propres à un individu sans être une composante essentielle pour poser un diagnostic. Ils sont causés par une combinaison de l'action des symptômes primaires et l'action des facteurs pathogènes. En fait, selon Bleuler, les symptômes secondaires sont dus en partie aux modifications indirectes des fonctions psychiques et en partie à des réactions ou même des tentatives d'adaptation aux troubles primaires. Parmi ce groupe de symptômes, il inclut les manifestations plus aiguës de la psychose comme les délires, les hallucinations, les postures catatoniques et plusieurs autres. Il précise, finalement, que les symptômes accessoires peuvent être présents dans le portrait clinique d'autres désordres que la schizophrénie (Bleuler, 1950).

#### **1.1.1.4 La schizophrénie aujourd'hui : Classement DSM-IV**

Selon les critères diagnostiques proposés par le DSM-IV (APA, 94), le patient doit présenter au moins les symptômes suivants, idées délirantes, hallucinations, discours déstructuré, comportement déstructuré ou catatonique, symptômes négatifs. En plus, le patient doit avoir un dysfonctionnement social ou occupationnel, une durée d'au moins 6 mois, doivent être exclus des troubles schizoaffectifs et des troubles de l'humeur, doivent être exclus des troubles dus à des substances ingérées ou des pathologies organiques et finalement doivent exclure les troubles de développement (autisme, débilité...).

On peut également distinguer six formes ou six types de schizophrénie. Trois d'entre elles sont d'origine Kraepelienne :

Le type paranoïde : la forme la moins grave, s'appuyant sur des hallucinations multiples et interprétations pauvres, les délires permanents et mal structurés.

Le type catatonique : la forme la plus grave, elle regroupe l'ensemble des troubles psychomoteurs caractérisés dans leur forme la plus typique par l'immobilité motrice, un certain degré de tension musculaire, des phénomènes parakinétiques et des troubles mentaux où prédominent généralement la stupeur et le négativisme.

Le type hétérophrénique : qualifie une intense désagrégation de la personnalité et est caractérisé par des périodes d'invasion et débutant par de l'insomnie, un état de dépression, de tristesse, d'anxiété, de perplexité, d'obsessions et de phobies.

Quant aux trois derniers types qui viennent s'ajouter aux précédents, ils comprennent :

Le type indifférencié : interprétation délirante du monde ambiant, sans nature paranoïde

Le type résiduel : ce qui restera toujours dans la maladie

Le type schizophréniforme: diagnostic résumé aux 6 premiers mois lorsqu'on soupçonne un début de schizophrénie.

### 1.1.2 CLASSEMENT DES SYMPTÔMES (CROW, 1980)

#### 1.1.2.1 Symptômes positifs

Les symptômes **positifs ou productifs** sont généralement évidents, mais variables en intensité. Ils sont dits "positifs " parce qu'il s'agit de manifestations qui s'ajoutent aux fonctions mentales normales. Ils comprennent les délires et les hallucinations et les comportements bizarres qui en découlent.

Les premiers sont les **délires**. Ce sont des erreurs de jugement logique, tels que s'imaginer que la personne qui le croise dans la rue est là pour l'espionner, que sa famille veut l'empoisonner ou être convaincu d'avoir le pouvoir d'influencer les événements dans le monde, etc. (Stefan et al, 2002).

Les deuxièmes sont les **hallucinations**, perçues comme étant de fausses perceptions en absence de quelconque stimulus externe. Les hallucinations peuvent comprendre des

perturbations auditives, telles qu'entendre une voix injurieuses ou même parfois voir, sentir ou toucher des choses qui n'existent pas réellement (Stefan et al, 2002).

Dans les symptômes positifs on classe aussi les **troubles de la pensée**, c'est-à-dire l'incohérence dans le discours. Le patient dit des phrases incompréhensibles et invente des mots (Lalonde et al, 1999).

Enfin, les **comportements bizarres** qui se traduisent par un agir choquant. Le patient ferme les rideaux de la maison par crainte d'être espionné ou se promène nu dans la rue, etc. (Lalonde et al, 1999).

#### 1.1.2.2 Symptômes négatifs

**Les symptômes déficitaires ou négatifs** sont généralement masqués par les symptômes positifs. Ils sont perçus comme étant permanents et variant très peu une fois installés (Stahl et al, 2007). Les personnes atteintes de schizophrénie sont d'avis que les symptômes négatifs sont les plus difficiles à surmonter. Ils se manifestent par quatre grands phénomènes principaux (Lalonde et al, 1999):

- **Isolement ou retrait social.** Le patient perd plaisir à ses activités de loisirs. Il délaisse ses amis, se retire dans sa chambre, devient même irritable si on tente de l'approcher. Il se coupe peu à peu de la réalité.

- **Difficulté d'alogie ou de conversation.** Il ne trouve plus ses mots, donne des réponses brèves et évasives et ne réussit plus à communiquer ses idées ou ses émotions.

- **Apathie ou perte d'énergie.** Le patient passe ses journées devant la télévision sans vraiment être capable de suivre ce qui se passe. Il néglige son hygiène ou son apparence personnelle et manque de persistance ou d'intérêt pour commencer ou achever des tâches routinières (études, travail, ménage). Cette attitude donne une impression d'insouciance, de négligence, de manque de volonté et de paresse.

- **Diminution de l'expression d'émotions** se fait remarquer. Le visage du patient devient inexpressif, ses inflexions vocales diminuent (il parle toujours sur le même ton), ses mouvements sont moins spontanés, ses gestes, moins animés.

### 1.1.2.3 Troubles cognitifs et la schizophrénie

En fait, dès le début, le trouble de la cognition a été un point central dans la description de la schizophrénie, comme le montre les termes de 'démence' de Kraepelin et de 'phren' (esprit) utilisé par Bleuler. Bien que délaissé pour plusieurs années au profit de la description symptomatique, l'étude des troubles cognitifs a reçu un gain d'intérêt au cours des dernières années (Sharma et al, 2003). Les troubles cognitifs sont présents chez plus de 85 % des patients schizophrènes et parfois même avant le premier épisode psychotique ainsi que les symptômes cliniques de la maladie (Green et al, 2006). De nombreuses études démontrent que les troubles cognitifs sont de meilleurs prédicteurs du devenir et du fonctionnement social des personnes atteintes de schizophrénie que les symptômes positifs et négatifs concernant. Ces troubles cognitifs dépendent des aires corticales associatives des lobes pariétaux, temporaux et frontaux. (Green, 1996 ; Greenwood et al, 2005).



Les principaux domaines cognitifs affectés par la schizophrénie sont l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives (Pantellis et al, 1996; Bilder, 1996; Goldberg et al, 1995). Même si les pionniers de la recherche sur la schizophrénie, Kraepelin (Kraepelin, 1971) et Bleuler (Bleuler, 1950), considéraient que la mémoire était préservée dans cette maladie, de nombreuses études ont démontré que les schizophrènes ont une moins bonne performance dans les tâches de mémorisation (Goldberg et al, 1996; Landro, 1994; Stip, 1996). Aujourd'hui, le trouble de la mémoire est présenté comme étant le déficit cognitif majeur relié à la schizophrénie (McKenna et al, 1995). Par exemple, le schizophrène oublie de faire des tâches de la vie quotidienne (faire ses devoirs, suivre ses horaires) (Bozikas et al, 2006; Sharma et al, 2003).

Généralement, tout comme la maladie elle-même, les troubles de mémoire, qui lui sont reliés, ne sont pas homogènes. Il s'agit de distinguer la mémoire à court terme (MCT) de la mémoire à long terme (MLT). La MCT reflète la capacité de garder des informations à l'esprit pendant des périodes de quelques secondes à quelques minutes au-delà du moment présent (Purves et al, 2003). De nombreuses études ont démontré des déficits de cette fonction (Simon et al, 2006; Aleman et al, 1999; Conklin et al, 2000) en plus d'être lié aux troubles de l'attention et aux troubles exécutifs.

La MLT, quant à elle, est la capacité d'emmagasiner de l'information au-delà du court laps de temps accordé par la mémoire à court terme par le processus de consolidation qui commence aussitôt que l'information accède au stade de la mémoire à court terme. La mémoire à long terme se subdivise en mémoire procédurale et mémoire déclarative. C'est

d'ailleurs dans cette dernière catégorie que les schizophrènes seraient davantage affectées (Aleman et al, 1999; Granholm et al, 1998; Cannon et al, 2000).

En ce qui a trait aux troubles de l'attention et de concentration, la personne atteinte de schizophrénie prend du temps à répondre aux questions, à réagir aux situations demandant une réponse rapide et n'arrive pas à soutenir son attention (Sharma et al, 2003). Pour évaluer ce déficit, il existe des tests qui utilisent principalement le paradigme du temps de réaction du sujet à un stimulus « cible »(WHO). Le plus connu est le *continuous performance test* (CPT) (WHO). L'altération de l'attention pourrait être considérée comme un potentiel marqueur de vulnérabilité à la schizophrénie (Laurent et al, 2000).

Les schizophrènes, présentent des troubles des fonctions exécutives reliés à des difficultés pour mener à bien des comportements complexes et adaptés aux circonstances afin d'atteindre un but et afin d'anticiper les conséquences (Stip, 2006; Sharma et al, 2003). La schizophrénie est d'abord associée à un trouble des processus d'inhibition selon différents paradigme, l'amorçage négatif (Laplante et al, 1992), l'inhibition latente (Gray et al, 1992), l'inhibition de l'orientation du regard (Maruff et al, 1996). On retrouve également dans la littérature des nombreuses données exprimant une difficulté au test de Wisconsin (Weinberger et al, 1986). Le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) évalue les fonctions exécutives dont la flexibilité cognitive, en appréciant les capacités du sujet à s'adapter à un changement (Laurent et al, 2000). A ce test, les patients schizophrènes présentent aussi des persévérations indiquant un trouble d'inhibition.

### **1.1.3 ÉTIOLOGIE DE LA SCHIZOPHRÉNIE**

Le progrès dans ce secteur est traditionnellement très lent. La recherche sur la schizophrénie a la réputation « d'être un cimetière des chercheurs et de leurs hypothèses » (Finucane, 2004). La cause de la schizophrénie n'est pas encore entièrement élucidée et donc plusieurs facteurs peuvent jouer un rôle dans son apparition et dans son évolution.

#### **1.1.3.1 Facteur Génétique**

On estime qu'environ 50 % des cas de schizophrénie résultent d'une anomalie des gènes affectant la croissance du cerveau (Lalonde P. et al, 1995). Les études de pedigree, jumelles et d'adoption fournissent le support pour des facteurs héritables. Certaines études exposent le fait que le lien biologique plutôt que le lien adoptif des parents augmente le risque accru pour les troubles psychiatriques, en particulier la schizophrénie (Heston, 1966). Des taux de concordance sont plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. Le risque pour les parents biologiques de premier degré est 10 fois le risque dans la population générale. Les dernières études portant sur ce sujet n'ont jusqu'ici fourni que quelques connaissances préliminaires, mais la méthodologie continue de s'améliorer et plusieurs secteurs du génome subissent actuellement un examen minutieux intensif (Finucane, 2004).

### **1.1.3.2 Facteurs Périnataux et la théorie de Weinberger**

Notamment, les travaux de Weinberger et de Lipska chez le rat ont montré qu'une lésion périnatale de l'hippocampe induit, à la puberté, des troubles comportementaux qui rappellent la schizophrénie (Lipska et al, 1993 ; Lipska et al, 2000). Ces observations ont été à la base du modèle développemental de Weinberger. D'autres causes de la schizophrénie seraient d'origine biologique sans qu'elles soient héréditaires. Certaines données indiquent que des facteurs intra-utérins ou périnataux, comme des complications lors de l'accouchement, pourraient accroître le risque que le fœtus développe un jour la schizophrénie. Ces facteurs sont reconnus pour perturber les fonctions cérébrales normales parce qu'ils peuvent nuire au processus de développement neurologique (Lalonde, 1999).

### **1.1.3.3 Environnement**

Certains chercheurs suggèrent que c'est une interaction entre des facteurs environnementaux lors de l'enfance et des facteurs de risque neurobiologiques qui détermine la probabilité de développer la schizophrénie à un âge ultérieur (Lewis et al, 2002). En fait, des recherches ont suggéré que les effets favorables ou défavorables de l'environnement de l'enfant interagissent avec les déterminants génétiques et les processus de développement du système nerveux, avec des conséquences à long terme pour le fonctionnement du cerveau. Le développement neurologique de l'enfant est sensible à des éléments caractéristiques, dits facteurs de risques, d'un cadre social perturbé tels que le trauma, la violence, la prise de certaines drogues, etc. (Nordentoft,

2006). En fait, on retrouve en moyenne 5 fois plus de malades schizophrènes parmi les consommateurs chroniques de doses importantes de cannabis que dans le restant de la population (Henquet et al, 2005). Cette combinaison de facteurs jouerait un rôle dans la vulnérabilité à la psychose qui se manifeste plus tard à l'âge adulte (Read J. et al, 2001).

#### **1.1.3.4 Facteur cognitif**

Une approche originale multifactorielle présume que des vulnérabilités différentes peuvent, seules ou en interaction, faire naître des états psychotiques (Berner, 1991). En ce qui concerne la schizophrénie, définie par la présence de troubles formels de la pensée, il existe une vulnérabilité cognitive qui conduirait à la psychose. En fait, une hyperactivité autonome coïncidant avec une vulnérabilité cognitive aboutirait au tableau d'une schizophrénie positive, alors que la prédisposition cognitive accompagnée d'une hyporéactivité conduirait à la manifestation d'une schizophrénie négative (Abdelfattaha et al, 1994). Cette hypothèse est particulièrement intéressante en regard des déterminants neurochimiques de la maladie présentés plus loin.

## **1.2 OUTILS D'EXPLORATIONS**

### **1.2.1 NEUROANATOMIE DE LA SCHIZOPHRÉNIE**

Des études mettant en œuvre des tests neuropsychologiques combinés à des techniques d'imagerie cérébrale comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la tomographie par émission de positons (TEP) ont cherché à mettre en évidence des anomalies fonctionnelles de l'activité cérébrale chez des patients schizophrènes (Duong et al, 2001). Elles ont montré que ces anomalies surviennent plus fréquemment au niveau des lobes frontaux, de l'hippocampe (lobe temporal) et des lobes pariétaux (Cabeza & Kingstone, 2006). Elles sont fortement liées aux déficits cognitifs associés à la schizophrénie, notamment dans le domaine des fonctions exécutives, de la mémoire et de l'attention (Green, 2001).

#### **1.2.1.1 Les lobes frontaux**

Les lobes frontaux constituent le centre de commande des habiletés sociales, de la planification et jouent un rôle important dans les processus de mise en mémoire et de rappel (Jacobsen, 1935). Des études électrophysiologiques chez les singes ont démontré une activité neuronale frontale en relation à la régulation et l'orientation vers un but précis (Cabeza & Kingstone, 2005), c'est-à-dire les fonctions exécutives. Tel que mentionné précédemment, les déficits neuropsychologiques les plus fréquemment associés à la schizophrénie sont les fonctions exécutives de type frontale. On a montré chez les schizophrènes une altération du fonctionnement de cette région du cerveau dans

plusieurs recherches (Harlow, 1848; Macmillan, 2000). Les arguments anatomiques, métaboliques et cognitifs d'une telle perturbation sont examinés à travers leur relation avec la symptomatologie (Berman, 1986). En fait, il semble que le lobe frontal joue un rôle important dans la symptomatologie négative de la schizophrénie (Goldman-Rakic & Selemon, 1997; Callicot & Mattay et al, 1999).

#### **1.2.1.2 Cortex temporal et hippocampique**

Des études post-mortem mettent en évidence des anomalies du lobe temporal, notamment de l'hippocampe chez les personnes schizophrènes (Heckers, 1997; Bogerts, 1993). Ces données ont été confirmées in vivo par des études en neuroimagerie qui décrivent des ventricules élargis ainsi qu'une diminution du volume des lobes temporaux. Ceci pourrait entre autre expliquer les déficits de la mémoire (Salloway & Malloy et al, 2001) associés à la maladie. Ces anomalies temporales seraient de plus corrélées aux symptômes positifs de la schizophrénie (Derosse et al, 2006).

##### **1.2.1.2.1 Le cortex pariétal**

Chez le singe, il a été démontré que le cortex pariétal comporte des neurones qui répondent spécifiquement quand l'attention se porte sur des stimuli ayant une signification importante (Lynch et al, 1979). Chez l'homme également des lésions

pariétales provoquent des troubles de l'attention, mais aussi de fonctions plus élaborées liées au langage (Waddington et al, 1997). De plus, elles pourraient être à la base d'une difficulté à organiser les informations entre elles qui s'exprimeraient sous la forme de troubles de la pensée (Andreasen & Paradiso et al, 1998).

#### **1.2.1.2.2 Bases Neurochimiques**

A un niveau plus fondamental, la schizophrénie reposerait sur des perturbations des circuits neuronaux qui coordonnent le fonctionnement de ces régions du cerveau. Elle impliquerait majoritairement un dysfonctionnement au niveau des différents grands systèmes de neurotransmission.

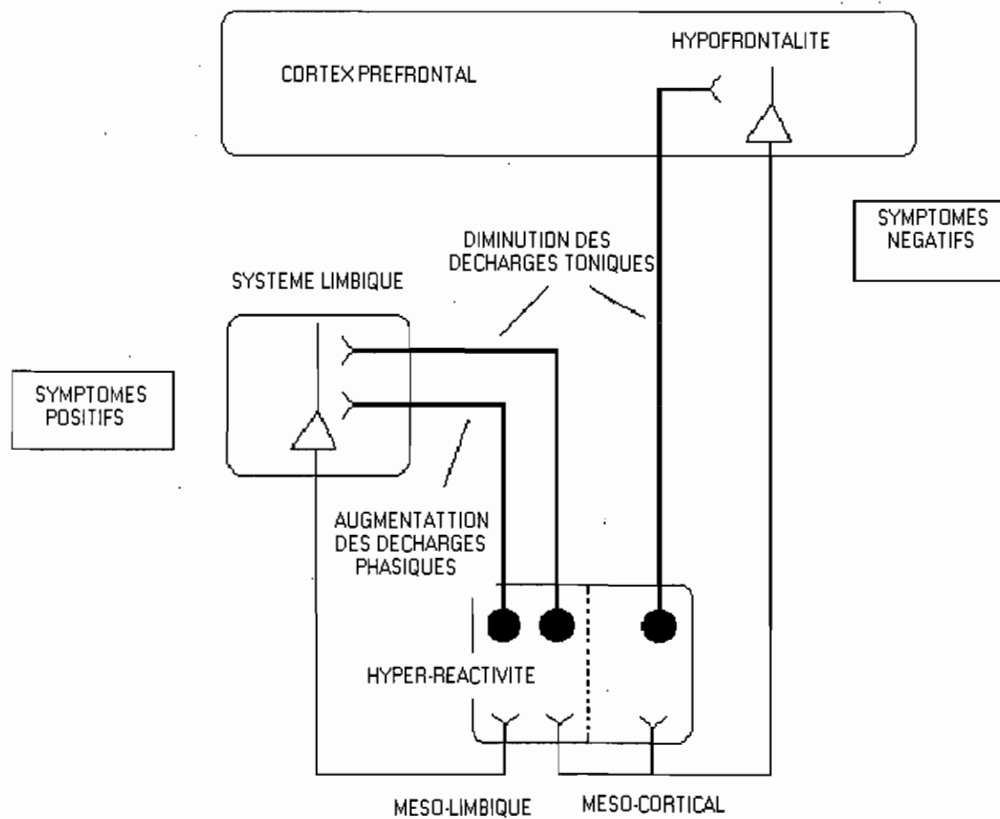
##### **1.2.1.2.2.1 Dopamine (DA)**

L'hypothèse dopaminergique est la principale théorie sur la cause de la schizophrénie (Stone, 2007 ; Snyder, 1981). Elle repose, en fait, sur les observations que les neuroleptiques classiques sont efficaces pour réduire les symptômes de la schizophrénie en agissant sur le système dopaminergique (Beninger, 2006). Cette hypothèse est encore très forte puisque, aujourd'hui encore, aucun composé n'ayant pas d'action dopaminergique (antagoniste D<sub>2</sub>) n'a pas non plus d'activité antipsychotique.



Les antipsychotiques sont efficaces sur les symptômes positifs mais très peu sur les symptômes négatifs (Johnstone et al, 1978). Le modèle de Grace proposé en 1986 (Grace Bunney, 1986) permet de rendre compte de cette dichotomie d'action des neuroleptiques. Selon ce modèle, il existerait, à la base, une diminution de l'activité tonique du système méso-cortical dont les terminaisons innervent principalement le cortex frontal. Cette dernière serait responsable des symptômes négatifs ainsi que des troubles exécutifs. Cette diminution tonique entraînerait une augmentation compensatoire de la réactivité dopaminergique dans les systèmes méso-limbiques qui innervent les lobes temporaux et l'hippocampe. Cette hyperactivité serait responsable des symptômes positifs et cognitifs en particulier des troubles de mémoire qui dépendent de ces structures limbiques (**figure 1**). C'est l'action anti-dopaminergique à ce niveau qui expliquerait l'effet des neuroleptiques sur les symptômes positifs. Cependant, l'incapacité à traiter les symptômes négatifs et les dysfonctions cognitives qui a conduit à la recherche d'autres cibles pharmacologiques.

**Figure 1 Modèle de Grace : Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie**



REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'HYPOTHESE DOPAMINERGIQUE DU MODELE DE GRACE

#### **1.2.1.2.2.2 Sérotonine (5HT) et noradrénaline (NA)**

Avec l'avènement des antipsychotiques atypiques, les recherches se sont orientées vers la sérotonine (5-HT) et la noradrénaline (NA). En effet, les atypiques, en plus de leur activité anti-dopaminergique ont une action anti-5HT et anti-NA. Ils seraient non seulement aussi efficaces que les conventionnels sur les symptômes positifs (Mortimer et al, 2007 ; Glick et al, 2006), mais amélioreraient aussi les symptômes négatifs (Carman et al, 1995 ; Glick et al, 2006). Ces derniers auraient également des effets bénéfiques sur les troubles cognitifs (Chouinard et al, 2007). Au plan pharmacologique, c'est leur antagonisme dopaminergique au niveau méso-limbique qui diminuerait les symptômes positifs alors que l'antagonisme 5-HT/NA augmenterait l'activité dopaminergique méso-corticale. Cette dichotomie d'action expliquerait donc l'efficacité à la fois sur les symptômes positifs et sur les symptômes négatifs. Par contre, leur efficacité est tout de même limitée, notamment sur les symptômes cognitifs, tels que la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (Chouinard et al, 2007).

#### **1.2.1.2.3 Glutamate (Glu) : Hypothèse et symptômes**

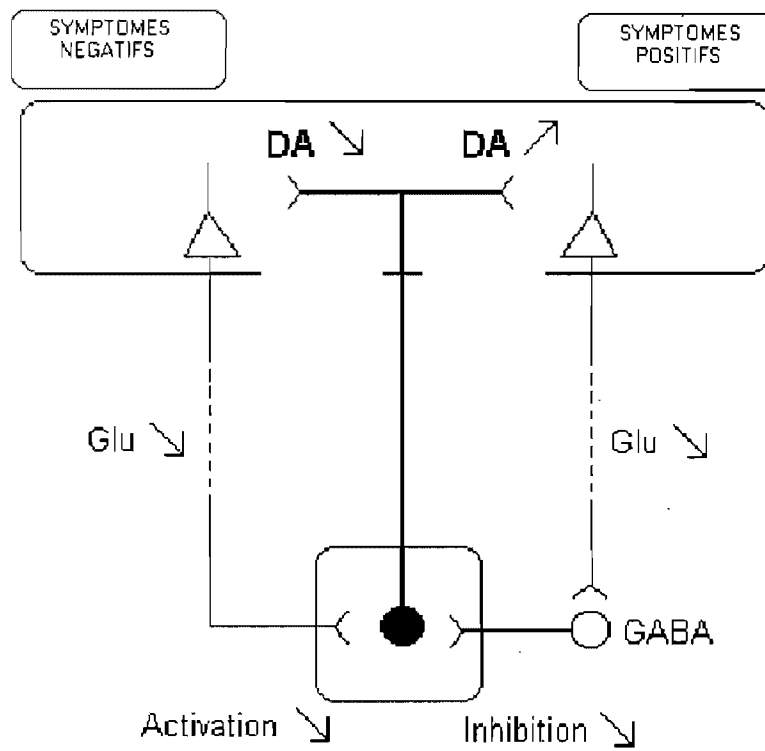
Le glutamate a été l'acide aminé le plus intensément étudié dans les dernières années, notamment du fait qu'il est le plus important neurotransmetteur excitateur dans le cerveau (Collingridge & Singer, 1990). Une diminution glutamatergique pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la schizophrénie en engendrant un dysfonctionnement dopaminergique (Kim et al, 1980; Kim & Kornhuber, 1982; Carlsson & Carlsson, 1990; Wachtel & Turski, 1990). Cette hypothèse est basée entre autre sur les observations que les antagonistes du glutamate (e.g. PCP, MK-801, kétamine) provoquent des symptômes qui miment à la fois les symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie (Anis et al, 1983; Krystal et al, 1994).

En fait, les neurones glutamatergiques constituent les voies majeures qui relient les principales régions impliquées dans la schizophrénie, soit le cortex, le système limbique ainsi que le thalamus (Goff et al, 2001). Les neurones glutamatergiques sont également impliqués dans le feed-back cortico-sous-cortical et pourrait donc aussi agir sur les modulations des voies ascendantes, DA, 5-HT et NA. D'ailleurs, le blocage des récepteurs N-Méthyl-D Aspartate (NMDA) au glutamate induirait, chez des sujets normaux, une augmentation de dopamine dans le système mésolimbique, corrélée à l'apparition des symptômes négatifs et cognitifs (Goff et a., 2001; Polimenti et al. 2002). De plus, il faut noter que les symptômes induits par des antagonistes des récepteurs NMDA, chez des sujets normaux, sont ceux qui répondent mal aux médicaments

antipsychotiques, chez des patients. Chez les patients, la littérature clinique et pré-clinique suggère que l'hypofonctionnement des récepteurs de type NMDA seraient impliqués dans les symptômes négatifs ainsi que dans le déficit cognitif ( Krystal et al, 1994; Adler et al, 1999).

Selon Carlsson 1999, une hypoactivité glutamatergique pourrait induire, de manière directe, une diminution dopaminergique responsable des symptômes négatifs, aussi bien qu'une augmentation dopaminergique, indirectement, via les interneurones GABA, responsable alors des symptômes positifs (**figure 2**). L'augmentation du glutamate semble être un bon candidat pour cibler les structures qui seraient impliquées aussi bien dans les symptômes positifs et négatifs que sur la cognition.

Figure 2 Modèle de Carlsson : Hypothèse Glutamatergique de la schizophrénie



#### **1.2.1.2.3.1 Glutamate et PLT; Cognition vs excitotoxicité**

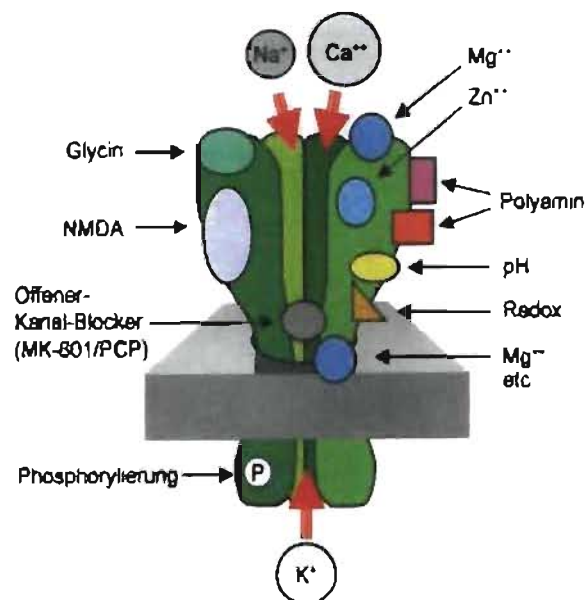
Les récepteurs NMDA glutamatergiques sont également important pour le fonctionnement cognitif. Des études indiquent que l'activation des récepteurs NMDA glutamatergique joue un rôle essentiel dans l'apprentissage et dans la mémoire en induisant la potentialisation à long terme (PLT) (Lynch, 2004; Collingridge & Singer, 1990). En ce qui a trait à l'animal, l'inhibition des récepteurs NMDA avec antagonistes (Morris et al, 1986) supprime la PLT et perturbe l'apprentissage ainsi que la mémoire. De la même manière, la surexpression des récepteurs NMDA augmente la PLT et la mémoire (Tang et al, 1999).

Malheureusement, une augmentation de transmission glutamatergique et particulièrement de la PLT via les récepteurs NMDA se traduit par une hyperactivité cellulaire qui, à terme, détruit les neurones. Ce phénomène d'excitotoxicité serait impliqué dans les démences tardives de type Alzheimer (Meldrum et al, 1990). De la même façon, selon l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, une excitotoxicité précoce périnatale pourrait aussi être impliquée dans l'apparition de la schizophrénie à l'adolescence (Farber et al, 1998).

#### 1.2.1.2.3.2 La glycine comme une alternative

Pour fonctionner et induire la PLT, les récepteurs NMDA nécessitent non seulement la liaison du glutamate, mais aussi celle de la glycine. La glycine est un co-agoniste obligatoire qui potentialise l'effet du glutamate (Javitt & Zukin, 1991) (**Figure 3**). Une chose intéressante est que la stimulation du site de la glycine n'induit pas nécessairement l'ouverture du canal. Elle n'induit donc pas l'excitotoxicité reliée à la suractivation des récepteurs NMDA (Shoham et al, 2001).

**Figure 3 Représentation du récepteur NMDA montrant le site du Glutamate et de la Glycine**





Ainsi, la glycine ou d'autres acides aminés simples (e.g. serine, alanine...) pouvant se lier sur son site pourraient constituer une alternative intéressante pour une thérapie glutamatergique sans risques toxiques.

À ce jour, on ne peut pas relier la schizophrénie à une diminution ou à une augmentation du niveau de glycine. Cependant, diverses données suggèrent des anomalies glycinergiques dans la schizophrénie. D'abord, des études post-mortem ont rapportés une distribution anormale de glycine sur le cerveau de personnes schizophrènes chroniques (Waziri et al, 1990 ; 1993 ; Kurumaji et al, 1996). Le niveau de glycine était relativement plus haut dans les régions orbito-frontales et temporales du cerveau, mais partiellement plus bas dans les lobes pariétaux et occipitotemporaux. D'autres études ont démontré une diminution plasmatique de glycine et du ratio glycine/sérine dans la schizophrénie comparé aux sujets normaux ou dépressifs (Tsai et al, 1995). Enfin, il semble qu'il y ait une élévation anormale du taux plasmatique de glycine chez les patients paranoïdes, mais non chez les patients désorganisés (Maciardi et al, 1990).

Au niveau cognitif, chez le singe, l'administration de la glycine et de l'agoniste partiel, le D-cyclosérine, ont tous deux amélioré leur performance à plusieurs tâches impliquant la mémoire (Matsuoka & Aigner, 1996a ; Schneider et al, 2000). De même, chez l'humain sain, la glycine a démontré un effet bénéfique sur la mémoire ainsi que sur l'attention (File et al, 1999; Schwartz et al, 1992).

Devant ces données, différents auteurs ont eu l'idée d'essayer la glycine comme traitement adjuvant dans la schizophrénie. Ces études montrent que la glycine est bien tolérée par les sujets déjà sous traitement antipsychotique sauf s'il implique la clozapine. Dans ce dernier cas, elle n'améliore pas ou peut même aggraver certains symptômes (Diaz et al, 2005). Pour ce qui est des symptômes, la glycine et d'autres acides aminés simples semblent avoir un effet bénéfique au niveau des symptômes négatifs, comparés au traitement avec antipsychotique seul. Cependant, les agonistes partiels, tel D-cyclosérine, s'avèrent être moins prometteurs puisqu'à faible dose, les effets dépendent principalement des niveaux endogènes de glycine et de D-sérine. Par contre, à forte dose, D-cyclosérine fonctionne plutôt comme un antagoniste des sites à la glycine du récepteur NMDA. (Javitt et al, 2006; Sheinin et al, 2001). Ces données sont résumées au **tableau 1**.

Au niveau cognitif, une méta-analyse montre aucun effet statistique sur la cognition dans les essais avec la glycine ou la D-serine (Tuominen et al, 2005). Toutefois, ces études n'ont utilisé que le « score cognitif » de la PANSS qui est certes en rapport avec ces troubles de la pensée, mais qui ne constitue pas une mesure cognitive à proprement parler.

**Tableau 1. Comparaison d'études portant sur l'addition de glycine au traitement antipsychotique chez un patient schizophrène**

<b>Études</b>	<b>Méthodes</b>	<b>Participants</b>	<b>Conclusion finale</b>
Javitt et al, 1994	-trait. glycine 30-60 mg/jr -durée 4 mois -étude randomisée en chassé-croisé -évaluation symptômes négatifs et positifs	-14 sujets -prédominance de symptômes négatifs	-diminution significative des symptômes négatifs -aucun effet thérapeutique sur les symptômes positifs ni la psychopathologie générale
Heresco-Levy et al, 1996	-trait. glycine 60 mg/jr -durée 3 mois -étude randomisée en chassé-croisé -évaluation symptômes négatifs et positifs	-11 sujets -prédominance de symptômes négatifs	-diminution significative des symptômes négatifs et positifs -aucun effet thérapeutique sur la psychopathologie générale
Tsai et al, 1998	-trait. glycine 30 mg/jr -durée 3 mois -étude randomisée en chassé-croisé -évaluation symptômes négatifs, positifs et cognitifs	-28 sujets -prédominance de symptômes négatifs	-diminution significative des symptômes négatifs, positifs et cognitifs
Heresco-Levy et al, 1999	-trait. glycine 60 mg/jr -durée 3 mois -étude randomisée en chassé-croisé -évaluation symptômes négatifs et positifs	-22 sujets -prédominance de symptômes négatifs	-diminution significative des symptômes négatifs
Donald et al, 2004	-trait. D- cyclosérine 50 mg/jr -durée 6 mois -étude randomisée en chassé-croisé -évaluation des symptômes négatifs et cognitifs	-55 sujets -prédominance de symptômes négatifs	-aucun effet thérapeutique
Duncan et al, 2004	-trait. glycine 50 mg/jr -durée 2 mois -étude randomisée en chassé-croisé -évaluation symptômes négatifs, positifs et cognitifs	-22 sujets -prédominance de symptômes négatifs	-aucun effet thérapeutique sur les symptômes négatifs ni cognitifs

D'autres études qui, elles, utilisaient des batteries de tests cognitifs n'ont pu trouver aucun effet bénéfique sur la cognition (Goff et al, 1999 ; Duncan et al, 2004 ; Kim et al, 2005). Cela dit, ces mêmes études n'ont utilisé que l'agoniste partiel, la D-cyclosérine, qui est déjà moins efficace sur les symptômes que l'agoniste naturel, la glycine.

En résumé, les informations actuelles suggèrent que les effets bénéfiques sur les symptômes négatifs et la cognition ont plus de chance d'être mis en évidence si 1) on utilise l'agoniste naturel, plutôt que l'agoniste partiel et si 2) on utilise une batterie complète de tests, ciblant l'ensemble des fonctions cognitives affectées dans la schizophrénie. Pour cette étude, nous avons construis une batterie comprenant différents tests (cf. annexe). Cette batterie adresse :

- 1) L'attention sélective : Test de barrage de Zazzo
- 2) La flexibilité cognitive et la MCT : Empan mnésique
- 3) La flexibilité cognitive : Fluence verbale
- 4) Associations sémantiques : Test de similarité
- 5) Mémoire : Apprentissage et rappel d'une liste de mots
- 6) Mémoire verbale : Apprentissage et rappel d'une histoire
- 7) Mémoire non-verbale : Apprentissage de figures
- 8) Mémoire non-verbale : Apprentissage de figures complexes
- 9) Mémoire et mémoire d'inhibition : Test d'interférence et de relâchement d'interférences de Wickens
- 10) Attention sélective et mémoire d'inhibition : Test de Stroop : couplage de mots et de couleurs.

### 1.3 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Le but de cette étude est donc d'évaluer les effets de l'addition de la glycine au traitement antipsychotique sur les symptômes négatifs et les fonctions cognitives de patients souffrant de schizophrénie. Pour cela, nous avons utilisés une batterie complète de tests cognitifs, tel que mentionné précédemment, ciblant l'attention sélective, la flexibilité cognitive, l'inhibition, la mémoire verbale et la mémoire non-verbale.

Grâce à la nature spécifique des tests utilisés pour certaines zones corticales, on espère pouvoir trouver des éléments orientant vers la localisation préférentielle des améliorations.

### 1.4 HYPOTHÈSES

Ceci dit, notre hypothèse générale est que l'addition de glycine au traitement aura un effet bénéfique sur les symptômes négatifs et cognitifs comparé au placebo.

Prédictions spécifiques :

H<sub>1</sub> : Les participants recevant la glycine ont moins de symptômes négatifs que ceux recevant le placebo.

H<sub>2</sub> : Les participants recevant la glycine ont des troubles cognitives moins sévères (particulièrement l'attention et la mémoire) que ceux recevant le placebo.

H<sub>2A</sub> : Compte tenu des liens entre les symptômes négatifs et le fonctionnement frontal, on attend une amélioration plus nette des troubles frontaux pour les sujets recevant la glycine que ceux recevant le placebo.

H<sub>2B</sub>: Compte tenu du rôle des récepteurs NMDA dans la mémoire, on attend une amélioration aux tests de mémoires épisodiques pour les sujets recevant la glycine versus ceux recevant le placebo.

Compte tenu de l'absence d'études montrant les effets cognitifs de la glycine à partir de tests sélectifs sur la MCT et la MLT, aucune hypothèse ne pouvait être formulée quant à cette dissociation.

## 2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

### 2.1 PARTICIPANTS-SUJETS

Douze patients (20 à 55 ans) ont participé à cette étude. Tous les patients étaient porteurs d'un diagnostic de schizophrénie posé selon les critères du DSM - IV et étaient en phase stable de la maladie. La stabilité clinique était définie par le fait que le patient n'avait eu aucun changement de médication au cours des derniers trois mois. Le protocole avait reçu l'approbation des comités d'éthique et de la recherche de l'hôpital L - H Lafontaine et les patients ont donné leur consentement libre et éclairé pour participer à l'étude. L'acquisition des données s'est déroulée sur deux journées. Les critères de sélection des sujets sont présentés au **tableau 2**.

**Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion pour la sélection des sujets**

<b>Inclusion</b>	<b>Exclusion</b>
- Homme ou femme âgé de 20-55 ans (N=12)	- Diagnostique (DSM-IVTR, Axes I, II ou III) autre que schizophrénie (particulièrement toxicomanie excepté nicotine ou caféine)
- Diagnostic de schizophrénie (DSM-IVTR) depuis au moins 5 ans	- Traitement à la clozapine (absence d'effet avec la glycine)
- Traitement stable par antipsychotique (conventionnels ou atypiques, sauf clozapine) depuis au moins 3 mois	- Affection neurologique ou processus dégénératif identifié
- Apte à comprendre le but et le déroulement de l'étude et à donner son consentement éclairé	- Antécédents de traumatisme crânien avec la perte de conscience ou séquelles neurologiques
- Apte à comprendre et à participer aux différents tests (cognitifs) prévu dans l'étude	- Épilepsie ou comitialité d'origine indéterminée/Rechute psychotique en cours
- Vision normale ou corrigée	- Changement de traitement ou modification de dose excédant 20% en cours d'étude / Non-adhérence au traitement de l'étude
	- Agitation ou niveau de vigilance incompatible avec la réalisation des tests

**Tableau 3 Caractéristiques démographiques et cliniques des participants de recherche**

Âge, années (é.t.)	39,3 (14,0)
Genre mâle, n	11
Genre femme, n	1
Éducation, années (é.t.)	12,5 (2,7)
Durée de la maladie, années (é.t.)	17,6 (12,2)
Antécédents psychiatriques (é.t.)	1,4 (0,5)
<b>Médications</b>	
Antipsychotiques typiques, n	1
Antipsychotiques atypiques, n	7
Combinaison des types d'antipsychotiques, n	4
Stabilisateurs de l'humeur, n	5
Benzodiazépine, n	6
PRN, n	5
Autres, n	6
CPZ équivalence (100mg) (é.t.)	496,9 (452,1)
<b>Quotation des symptômes</b>	
T0 SAPS (é.t.)	24,8 (15,1)
T0 SANS (é.t.)	78,9 (22,7)

**Légende :**

n= 12 ; é.t. : écart type ; CPZ : chlorpromazine ; SAPS : échelle d'évaluation des symptômes positifs ; SANS : échelle d'évaluation des symptômes négatifs ; T0 ; temps initial d'évaluation

Les **annexes 5** et **6** peignent une description détaillée de ces mêmes caractéristiques démographiques et cliniques des participants.

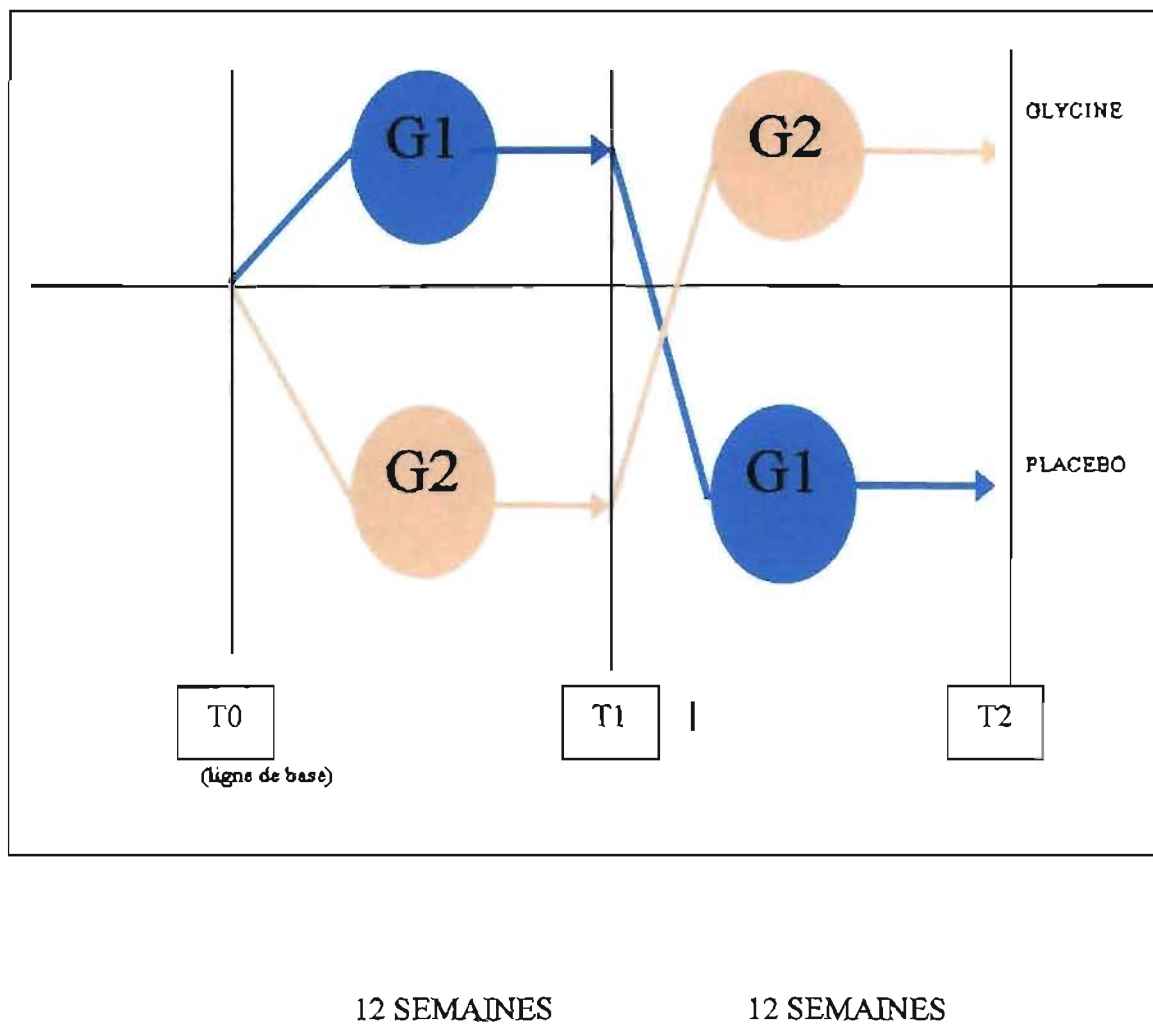


## 2.2 PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL GÉNÉRAL

### 2.2.1 PLAN EXPÉRIMENTAL

Le protocole expérimental complet était un essai randomisé en double insu, en chassé croisé sur 24 semaines (**figure 4**). Après une évaluation initiale (T0) la glycine (0,5g/kg/jr ---30g/jr) était administrée pour une période de 12 semaines suivi ou précédé par une période de 12 semaines avec placebo. Les doses utilisées se basent sur le commun de la littérature. Par contre, nous avons choisi une durée plus longue que dans les études précédentes (6 mois vs 2 à 4 mois) de façon à assurer une meilleure stabilisation des sujets (**tableau 1**). Une évaluation (T1) a été faite à la fin de cette période où l'autre moitié des sujets (G2) ont à leur tour reçu la glycine pour 12 semaines alors que la première moitié (G1), le placebo. Une évaluation (T2) a suivi également cette période.

**Figure 4 Schéma de la méthodologie de recherche**



Compte tenu de la longueur du protocole complet, le travail présent ici ne comporte qu'une analyse intermédiaire des données obtenues à T0 et à T1. Le plan expérimental utilisé ici correspond donc à un essai sur 2 groupes (N=6) parallèles sur 12 semaines.

### 2.2.2 ÉVALUATION DES SYMPTÔMES

Les symptômes ont été évalués à l'aide des échelles de quantification SAPS et SANS (Andreasen, 1984) lors d'une entrevue semi-structurée d'une durée d'environ deux heures. L'échelle d'appréciation des symptômes positifs (SAPS) est un instrument d'évaluation de la symptomatologie dite 'productive' ou 'positive', alors que l'échelle d'appréciation des symptômes négatifs (SANS) évaluent les symptômes 'déficitaires' ou 'négatifs'. La passation conjointe de ces deux échelles est alors hautement recommandée. Elles permettent, tous deux, une cotation détaillée selon des items. Ces échelles comportent des items regroupés en catégorie qui permettent de suivre avec une sensibilité satisfaisante l'évolution des symptômes. Les **tableaux 3 et 4** présentent les différentes mesures obtenues avec ces échelles.

**Tableau 4 Échelle d'appréciation des symptômes positifs (SAPS)**

<b>CATÉGORIE</b>	<b>ITEMS</b>
<b>Hallucinations</b>	1. Hallucinations auditives 2. Commentaires des actes et de la pensée 3. Hallucinations de conversation 4. Hallucinations somatiques ou tactiles 5. Hallucinations olfactives 5. Hallucinations visuelles 6. Evaluation globale de l'importance des hallucinations
<b>Idées délirantes</b>	1. Idées délirantes de persécution 2. Idées délirantes de jalousie 3. Idées délirantes de culpabilité ou de péché 4. Idées délirantes de grandeur 5. Idées délirantes religieuses 6. Idées délirantes somatiques 7. Idées délirantes de contrôle 8. Idées délirantes de lecture de la pensée 9. Divulgateion de la pensée 10. Idées délirantes de pensée imposée 11. Idées délirantes de vol de la pensée 12. Evaluation globale de la sévérité des idées délirantes
<b>Comportement bizarre</b>	1. Habillement et présentation 2. Conduite sociale et sexuelle 3. Comportement agressif ou agité 4. Comportement répétitif ou stéréotypé 5. Evaluation globale du comportement bizarre
<b>Trouble de la pensée</b>	1. Relâchement des associations 2. Tangentialité

**Tableau 5 Échelle d'appréciation des symptômes négatifs (SANS)**

<b>CATÉGORIE</b>	<b>ITEMS</b>
<b>Retrait ou pauvreté affective</b>	1. Expression figée du visage 2. Diminution des mouvements spontanés 3. Pauvreté de l'expression gestuelle 4. Pauvreté du contact visuel 5. Absence de réponses affectives 6. Affect inapproprié 7. Monotonie de la voix 8. Evaluation globale de la pauvreté affective
<b>Alogie</b>	1. Pauvreté du discours 2. Pauvreté du contenu du discours (idéique) 3. Barrages 4. Augmentation de la latence des réponses 5. Evaluation globale
<b>Avolition - Apathie</b>	1. Toilette - hygiène 2. Manque d'assiduité au travail ou à l'école 3. Anergie physique 4. Evaluation globale
<b>Anhédonie - Retrait social</b>	1. Intérêts et activités de loisirs 2. Intérêts et activités sexuels 3. Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes 4. Relations avec les amis et collègues 5. Évaluation globale de l'anhédonie et du retrait social
<b>Attention</b>	1. Inattention dans les activités dans les activités sociales 2. Inattention durant la cotation 3. Evaluation globale

### **2.2.3 ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE**

Les aptitudes cognitives des sujets ont été évaluées à l'aide d'une batterie de sept tests, certains issus de la Wechsler Memory Scale – Révisée (WMS-R), de la Wechsler Adult Intelligence Scale – Révisée (WAIS-R) et d'autres également, validés dans la littérature. Ces tests ont été choisis afin d'évaluer les fonctions cognitives affectées dans la schizophrénie.

#### **2.2.3.1 Test de barrage de Zazzo**

Ce test implique l'attention sélective et la rapidité d'exécution, des processus associés au cortex frontal dorso-latéral. (Poster, Early, Reiman, Pardo et Dhawan, 1998). Dans ce test, les sujets doivent identifier, le plus vite possible, un symbole cible distribué parmi d'autres sur une feuille et les barrer, à l'aide d'un crayon. La variable dépendante est la vitesse de balayage (WMS-R) en signe/sec (ZV).

#### **2.2.3.2 Empan mnésique**

Ce test est employé pour tester la mémoire à court terme et la flexibilité cognitive et les performances sont liées aux cortex pariétal et frontal dorso-latéral (McCarthy & Warrington, 1990). On demande au sujet de répéter des séries de chiffres de longueur croissante (3 à 8) soit dans le même ordre ou soit dans l'ordre inverse. La variable dépendante est la longueur de série maximale rappelée par le sujet dans l'ordre directe (DSPD) ou inverse (DSP-I).

### **2.2.3.3 Fluence verbale**

Dans ce test, on demande au sujet de produire, dans un délai d'une minute, le plus grand nombre de mots possible commençant par les lettres F, A ou S. La variable dépendante est le nombre de mots donnés par le sujet (FLU). La capacité de trouver ces mots est associée à la flexibilité cognitive et au fonctionnement du cortex frontal (Talland G.A, 1965).

### **2.2.3.4 Test de similarité**

Ce test donne une mesure de la capacité à effectuer des associations sémantiques, associée au fonctionnement du cortex postérieur associatif (McFie, 1975). Dans ce test, le sujet doit décrire en quoi deux mots sont similaires (e.g. arbre et nature). Le score à chaque essai est établi selon une échelle (0,1, 2) selon la qualité de la réponse. La variable dépendante est la somme de ces scores (SIM). Il a sept essais.

### **2.2.3.5 Apprentissage et rappel d'une liste de mots**

Ces tests évaluent la capacité du sujet à apprendre et à se rappeler d'une liste de mots immédiatement après l'apprentissage et après un délai de trente minutes. La variable dépendante est le nombre moyens de mots rappelés à l'apprentissage (APM-I) et le nombre au rappel différé (AMP-D). Ces aptitudes d'apprentissage et de rappel à long terme sont associées au cortex temporal médian (McCarthy et Warrington, 1990).

### **2.2.3.6 Apprentissage et rappel d'une histoire**

Ce test évalue la capacité du sujet à apprendre et à rappeler une courte histoire immédiatement après l'apprentissage et après un délai de trente minutes. L'histoire est découpée en items qui permettent la cotation. La variable dépendante est le nombre d'items rappelés en rappel immédiat (HI-I) et différé (HI-D). Ces aptitudes d'apprentissage et de rappel à long terme sont associées au cortex temporal médian (McCarthy et Warrington, 1990).

### **2.2.3.7 Apprentissage de figures**

Dans ce test, le sujet a trente secondes pour regarder attentivement dix figures différentes (cf. annexe 1). Il devrait ensuite dessiner sur une feuille les figures dont il se rappelle. Il n'est pas obligé de les dessiner dans le même ordre. Il a cinq essais. Le sujet devrait dessiner les figures immédiatement après les avoir vu pour les quatre premiers essais et après un délai de trente minutes pour le cinquième essai. Ce test est un équivalent visuel de l'apprentissage de liste de mot. (Wechsler D., 1987). Les variables dépendantes sont le nombre de figures correctement rappelées au rappel immédiat et en rappel différé.



### **2.2.3.8 Apprentissage de figures complexes**

Le sujet doit d'abord copier une figure géométrique complexe. Cette étape donne une mesure des capacités d'attention spatiales et visuelles, ainsi que des fonctions pariétales. Le sujet doit ensuite reproduire, de mémoire, l'image immédiatement puis trente minutes plus tard. Cette seconde partie du test est un équivalent visuel de l'apprentissage et rappel d'histoires (Rey A., 1941; Osterrieth P.A., 1944). Les variables dépendantes sont le nombre d'éléments de la figure qui ont été correctement reproduits au rappel immédiat et différé.

### **2.2.3.9 Test d'interférence et relâchement d'interférences de Wickens**

Ce test, développé à partir des travaux de Peterson (Wickens, Born et Allen, 1963), évalue la capacité à inhiber des interférences. On demande d'abord au sujet de se rappeler immédiatement les mots de quatre listes présentées successivement dont les items appartiennent à une même catégorie (e.g. animaux). Pour réussir le sujet doit inhiber l'interférence croissante liée aux listes précédentes. Cette habileté est associée au fonctionnement du cortex frontal ventro-médian. On demande ensuite au sujet de se rappeler une dernière liste dont les items appartiennent à une catégorie différente (e.g. végétaux). Ici, le changement de catégorie est supposé 'lever' l'interférence. L'incapacité à relâcher les interférences est associée à un manque de flexibilité lié au cortex frontal dorso-latéral (Fuster, 1980). Les variables dépendantes sont le score (%) moyen de rappel à chaque liste (WI-S) et le nombre d'intrus à chaque liste (WI-I).

### 2.2.3.10 Test de Stroop: couplage de mots et de couleurs

Dans ce test, le sujet doit d'abord lire aussi rapidement que possible des noms de couleur écrit sur une feuille en 45 secondes. Dans une deuxième étape, il doit nommer, aussi vite que possible et toujours en 45 secondes, la couleur de symboles distribués sur une feuille. Enfin, comme à la première étape, dans un délai de 45 secondes, on présente au sujet une liste des noms de couleurs écrits avec un encre dont la couleur ne correspondant pas nécessairement à la signification du mot (e.g. rouge écrit en vert). Le sujet doit nommer la couleur de l'encre sans tenir compte de la signification du mot. La performance aux deux premières étapes implique l'attention sélective et le nombre de bonnes réponses identifiées par le patient est associé au fonctionnement du cortex frontal dorso-latéral (Goldman, 1976). Pour réussir la troisième étape, le sujet doit inhiber l'interférence induite par la signification du mot lorsqu'elle ne correspond pas à la couleur de l'encre. Ce processus est associé au lobe médio-ventral frontal (Fuster, 1980). Les variables dépendantes sont le temps mis à chercher dans 3 étapes, soit mot (STR-M), couleur (STR-C) et mot-couleur (STR-MC), où MC (C-M) est une mesure de sensibilité à l'interférence et  $MC' (M \times C / M + C)$  est le score prédit. On calcule aussi un score d'interférence égal à  $(MC - MC')$ . Le score d'interférence est d'autant plus grand que les sujets sont résistants aux interférences.

## 2.3 ANALYSE DES RÉSULTATS

Pour chaque variable dépendante (score, symptôme, test neuropsychologique), les résultats ont été analysés à l'aide d'analyse de variance en deux étapes.

La première utilisait des ANOVAs univariées (facteur Groupe) sur les données obtenues à  $T_0$ . Cette analyse a été effectuée pour déterminer s'il y avait des différences entre les groupes avant la randomisation.

La seconde utilisait des ANOVAs mixtes, avec le groupe (Gly vs Pla) en facteur inter-sujet et la session ( $T_0$  vs  $T_1$ ) en facteur intra-sujet. Cette analyse a été effectuée pour déterminer si la glycine a un effet différent du placebo. Un tel effet est démontré pour une interaction significative entre les facteurs Groupe et Session.

Le seuil de significativité retenu est  $p = 0,05$ , mais compte tenu du faible échantillon, les tendances sont rapportées jusqu'à  $p = 0,1$ .

### 3 RÉSULTATS

#### 3.1 COMPARAISON DES GROUPES A T0

##### 3.1.1 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'analyse ne montre aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne leur âge, leur éducation, l'âge de leur première administration, le temps de durée de leur maladie et leur médication antipsychotique de départ.

##### 3.1.2 DONNÉES CLINIQUES (SYMPTÔMES)

L'analyse ne montre aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne la symptomatologie initiale des participants.

**Tableau 6 Les moyennes et des écarts-types (entre parenthèse) des résultats cliniques des sujets des groupes G1 et G2 au temps T0**

	G1	G2
TOTAL		
SAPS	28,3 (19,3)	21,3 (10,0)
SANS	85,0 (27,1)	72,8 (17,7)

### 3.1.3 DONNÉES NEUROPSYCHOLOGIQUES

L'analyse ne montre aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne la performance des sujets aux tests neuropsychologiques initiaux.

**Tableau 7 Les moyennes et les écarts-types (entre parenthèse) des résultats neuropsychologiques des sujets des groupes G1 et G2 au temps T0**

	<b>G1</b>	<b>G2</b>
<b>Tests (T0)</b>		
Test de barrage de Zazzo	67,8 (22,7)	72,8 (25,1)
Empan mnésique	9,8 (1,7)	9,5 (1,8)
Fluidité verbale	20,8 (9,9)	19,2 (10,8)
Test de similarité	6,5 (1,5)	6,3 (5,2)
Apprentissage d'une liste de mots	5,5 (1,8)	4,6 (1,8)
Rappel d'une liste de mots	3,0 (3,3)	2,2 (2,6)
Apprentissage d'une histoire	6,8 (2,8)	6,9 (3,5)
Rappel d'une histoire	6,8 (3,7)	7,0 (4,0)
Apprentissages de figures	4,7 (2,8)	5,0 (2,0)
Rappel de figures	3,5 (3,3)	6,2 (2,4)
Copie de figures complexes	16,7 (2,8)	17,7 (1,6)
Rappel de figures complexes	12,8 (3,1)	12,7 (4,0)
Rappel différé de figures complexes	8,7 (4,8)	13,5 (4,0)
Test de Wickens	33,9 (23,3)	31,8 (19,1)
Test d'intrusions de Wickens	0,8 (1,1)	1,4 (1,4)
Test de Stroop: Mots	76,0 (6,8)	76,8 (15,6)
Test de Stroop: Couleurs	51,2 (17,3)	60,7 (12,1)
Test de Stroop: Mots-Couleurs	33,7 (15,1)	36,0 (14,8)

### **3.2 EFFET DU TRAITEMENT GLYCINE**

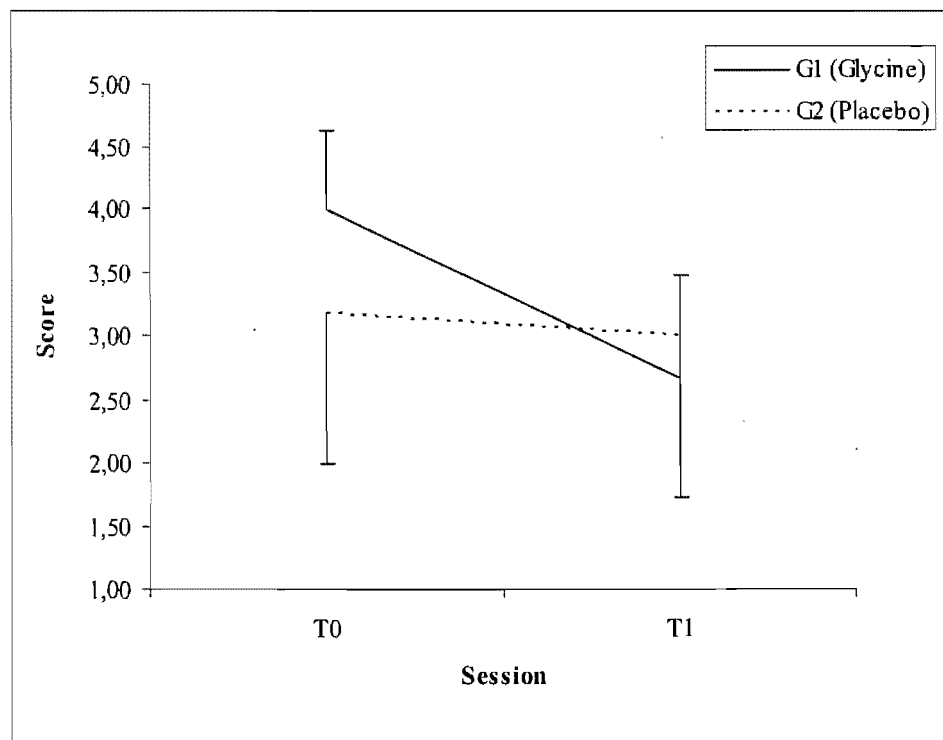
On ne présente que les résultats au niveau des variables qui ont donné des interactions groupe x session significatives ou des tendances.

### 3.2.1 DONNÉES CLINIQUES : SYMPTÔMES NÉGATIFS

#### ► Symptôme négatif de la pauvreté affective : Expression figée du visage (item 1)

L'analyse statistique montre une interaction significative groupe x sessions ( $F(1,10) = 6,62$  ;  $p = 0,03$ ). La **figure 5** montre une diminution de l'expression figée du visage chez les sujets qui étaient sur glycine, alors qu'elle est stable chez ceux qui étaient sur placebo.

**Figure 5** Les scores du degré de l'expression figée du visage selon les deux groupes de sujets dans la quantification des symptômes négatifs de la pauvreté affective

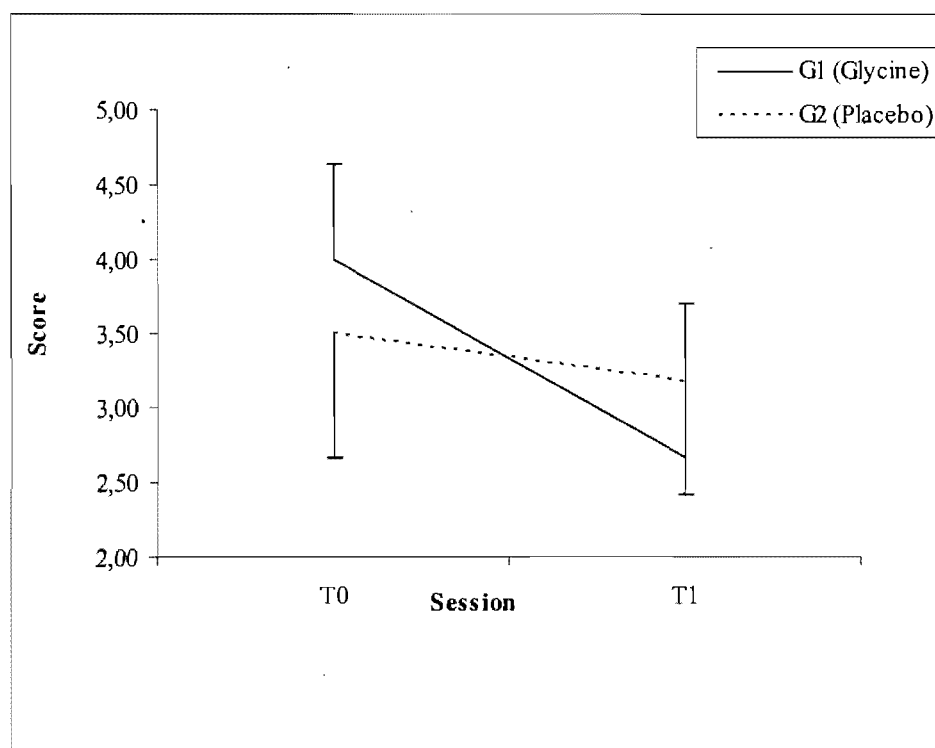


► **Symptôme négatif de la pauvreté affective : Diminution des mouvements**

**spontanés (item 2)**

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 6,43$ ;  $p = 0,03$ ). Comme à l'item précédent, on note une amélioration chez les sujets qui recevaient la glycine, alors que ceux qui recevaient le placebo sont restés quasi inchangés.

**Figure 6 Les scores du degré de la diminution des mouvements spontanés selon les deux groupes de sujets dans la quantification des symptômes négatifs de la pauvreté affective**

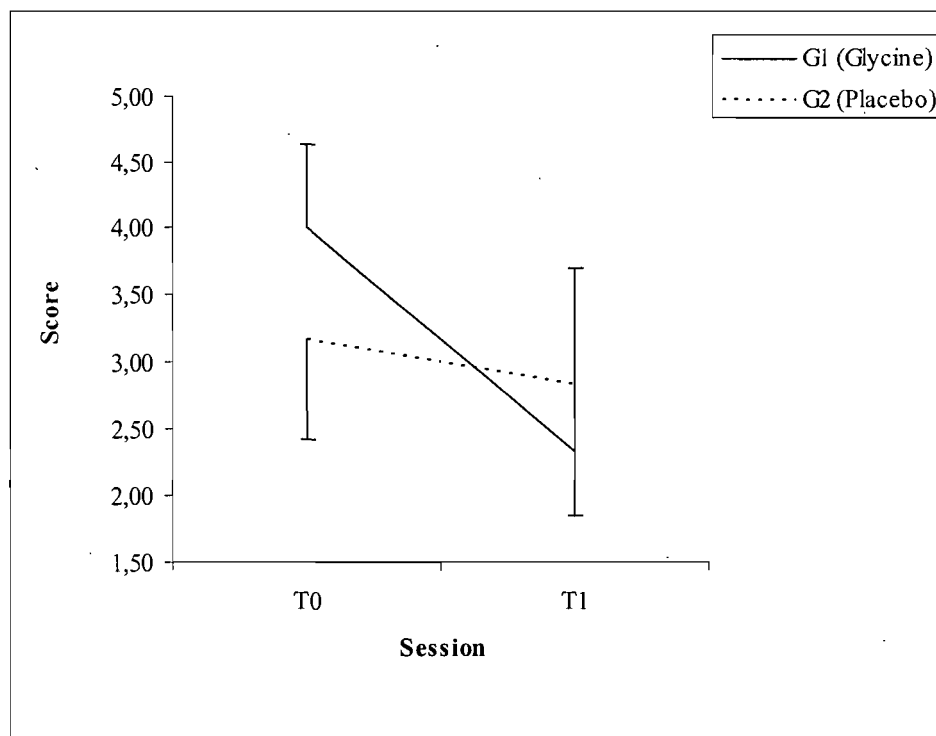




► **Symptômes négatifs de la pauvreté affective : Pauvreté de l'expression gestuelle (item 3)**

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 4,21$ ;  $p = 0,07$ ). Là encore, les sujets qui étaient sur glycine se sont améliorés, quant à la pauvreté de l'expression gestuelle, comparé à ceux qui étaient sur placebo.

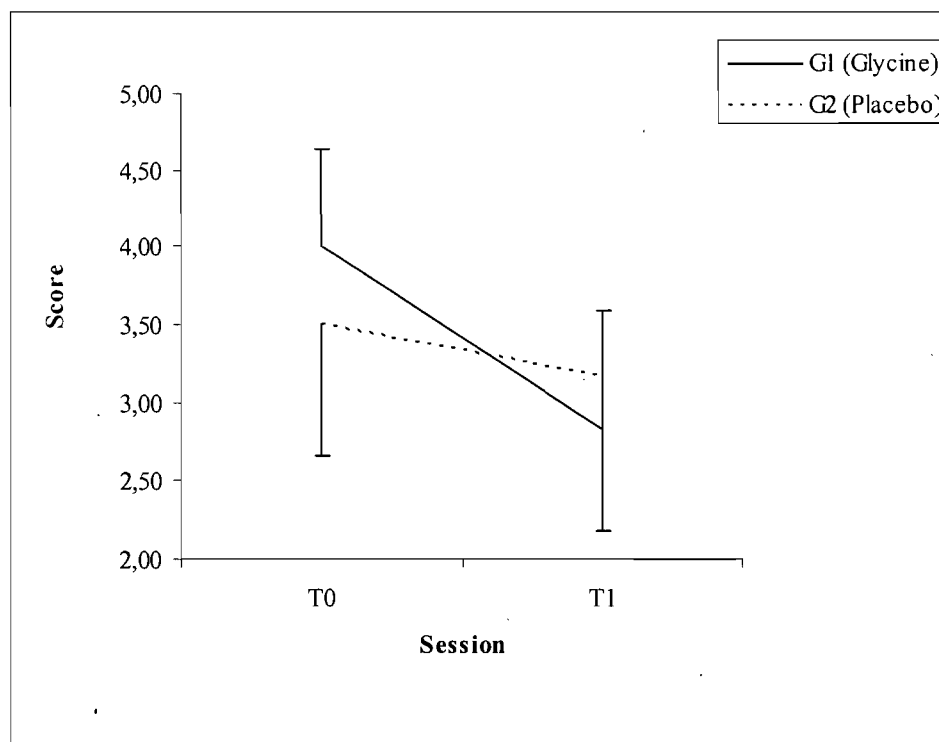
**Figure 7 Les scores du degré de la pauvreté de l'expression gestuelle selon les deux groupes de sujets dans la quantification des symptômes négatifs de la pauvreté affective**



► **Symptômes négatifs de la pauvreté affective : Monotonie de la voix (item 7)**

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 9,62; p = 0,01$ ). Il y a eu une amélioration de la baisse de la monotonie de la voix chez les patients sur glycine, alors que ceux qui étaient sur placebo sont restés quasi inchangés.

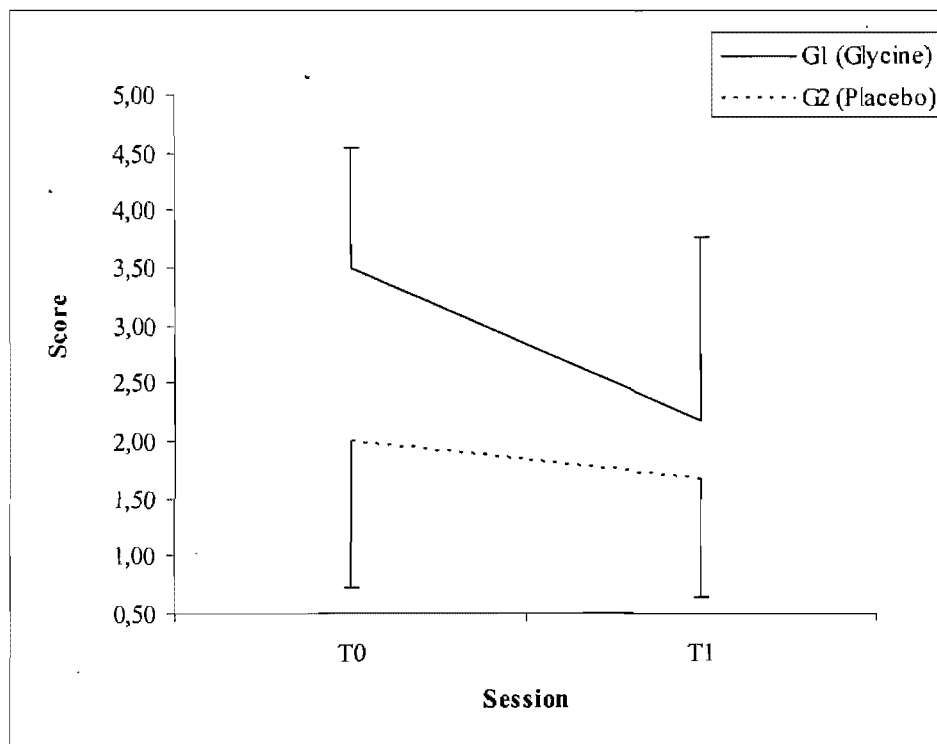
**Figure 8 Les scores du degré de la monotonie de la voix selon les deux groupes de sujets dans la quantification des symptômes négatifs de la pauvreté affective**



► **Symptômes négatifs de l'anhédonie: Diminution des intérêts et activités sexuels**  
(item 2)

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 4,50$ ;  $p = 0,06$ ). L'anhédonie a diminué pour les sujets qui étaient sur glycine, alors qu'elle reste relativement stable chez les patients sur placebo.

**Figure 9 Les scores du degré de la diminution des intérêts et de l'activité sexuel selon les deux groupes de sujets dans la quantification des symptômes négatifs de l'anhédonie**

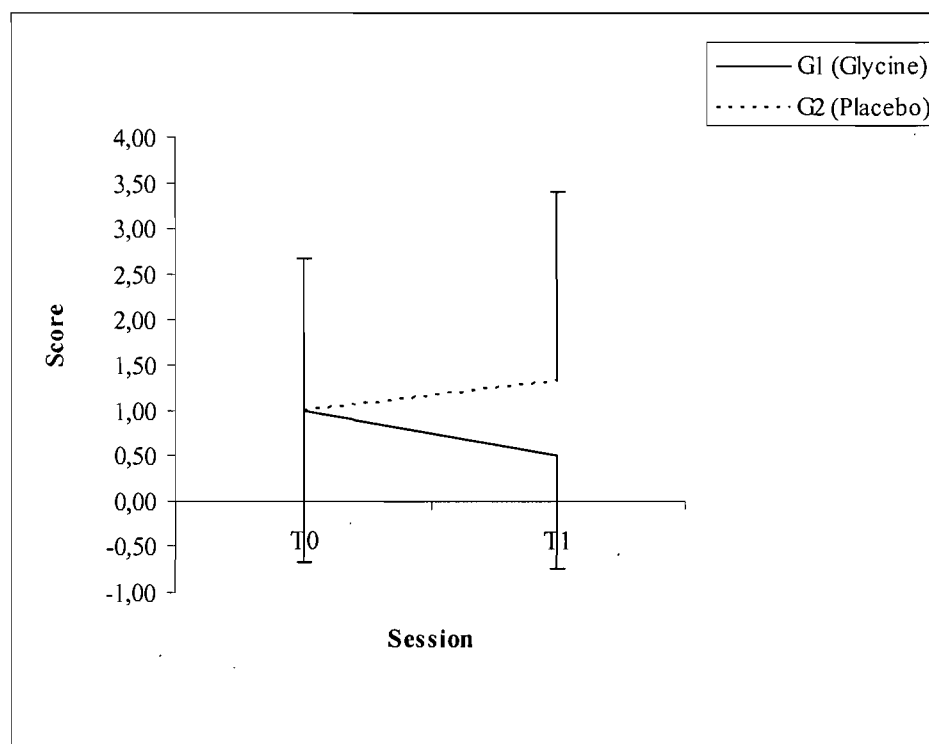


### 3.2.2 DONNÉES CLINIQUES : SYMPTÔMES POSITIFS

#### ► Symptômes positifs des troubles de la pensée : Incohérence (item 3)

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 3,05$ ;  $p = 0,1$ ). La **figure 10** montre une tendance de diminution du degré d'incohérence chez les sujets prenant la glycine comparé à ceux qui étaient sur le placebo.

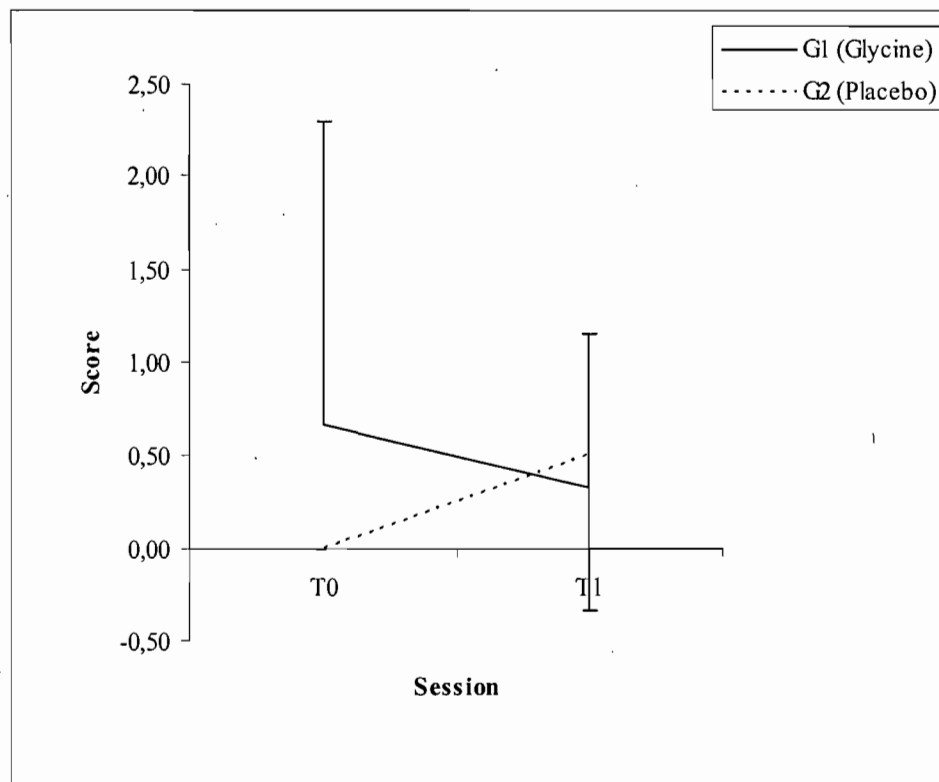
**Figure 10** Les scores du degré d'incohérence selon les deux groupes de sujets dans la quantification des symptômes positifs des troubles de la pensée



► Symptômes positifs des troubles de la pensée : Logorrhée (item 6)

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 3,05$ ;  $p = 0,1$ ). Comme à l'item précédent, la **figure 11** montre une tendance à la diminution du degré de logorrhée chez les sujets prenant la glycine comparé à ceux qui étaient sur le placebo.

**Figure 11 Les scores du degré de logorrhée selon les deux groupes de sujets dans la quantification des symptômes positifs des troubles de la pensée**

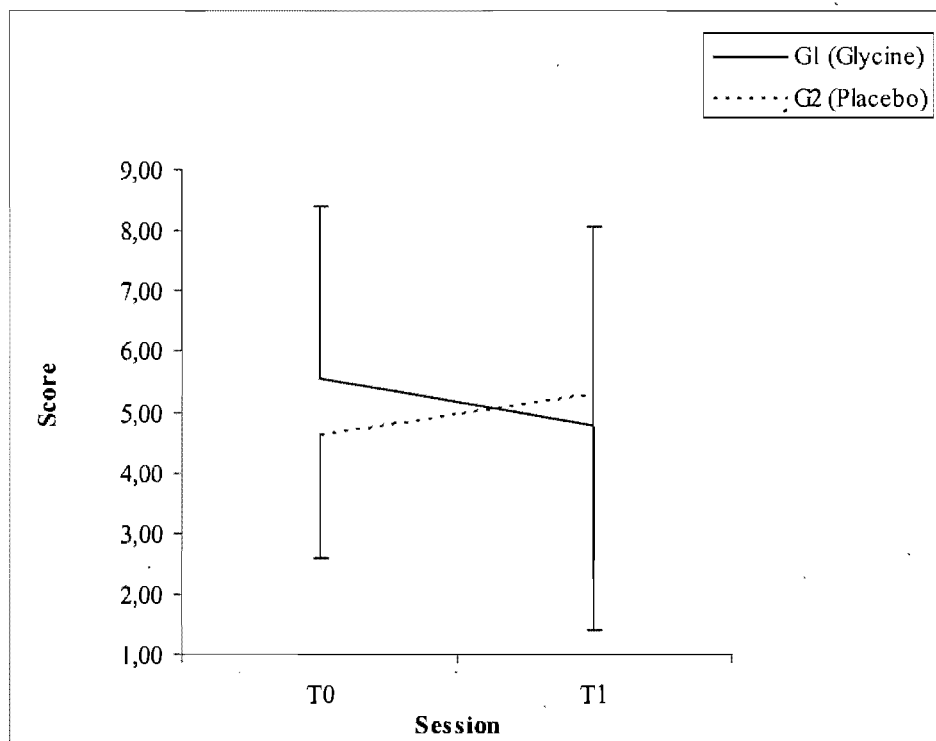


### 3.2.3 DONNÉES NEUROPSYCHOLOGIQUES

#### ► Apprentissage de mots

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 4,09$ ;  $p = 0,07$ ). La **figure 12** montre que l'interaction est due à une diminution de la performance des patients prenant la glycine alors qu'elle tend à augmenter chez les sujets prenant le placebo.

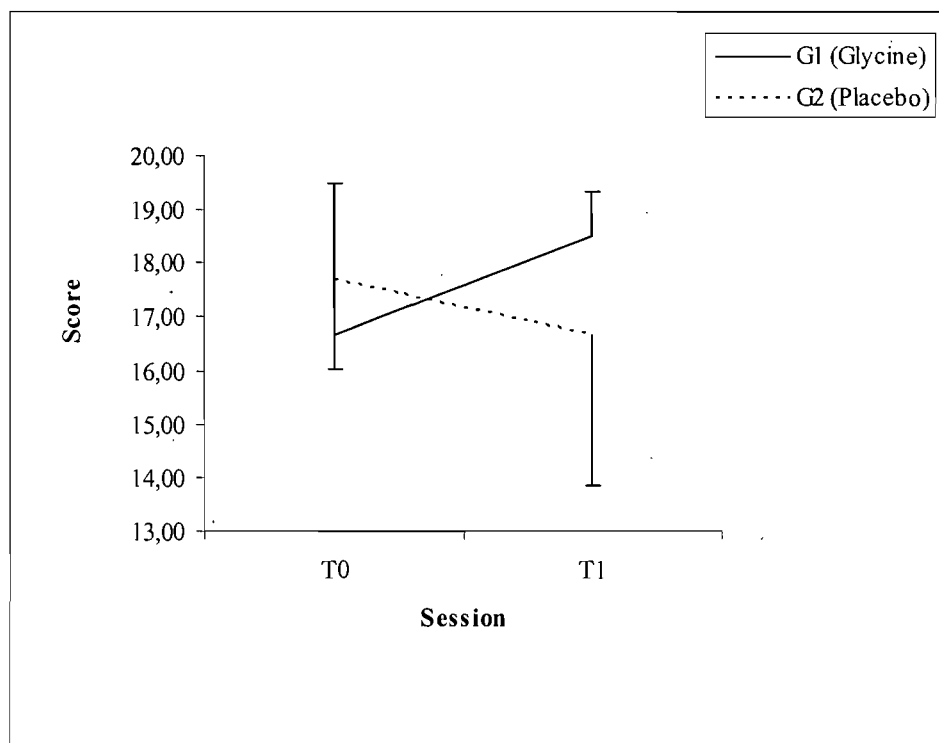
**Figure 12 Le score du nombre moyens de mots rappelés à l'apprentissage selon les deux groupes de sujets dans le test de l'apprentissage de mots**



### ► Copie de figures

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 4,24$ ;  $p = 0,07$ ). La **figure 13** montre que la tendance remarquée est due à une augmentation de la performance pour les patients recevant la glycine comparée chez ceux prenant le placebo.

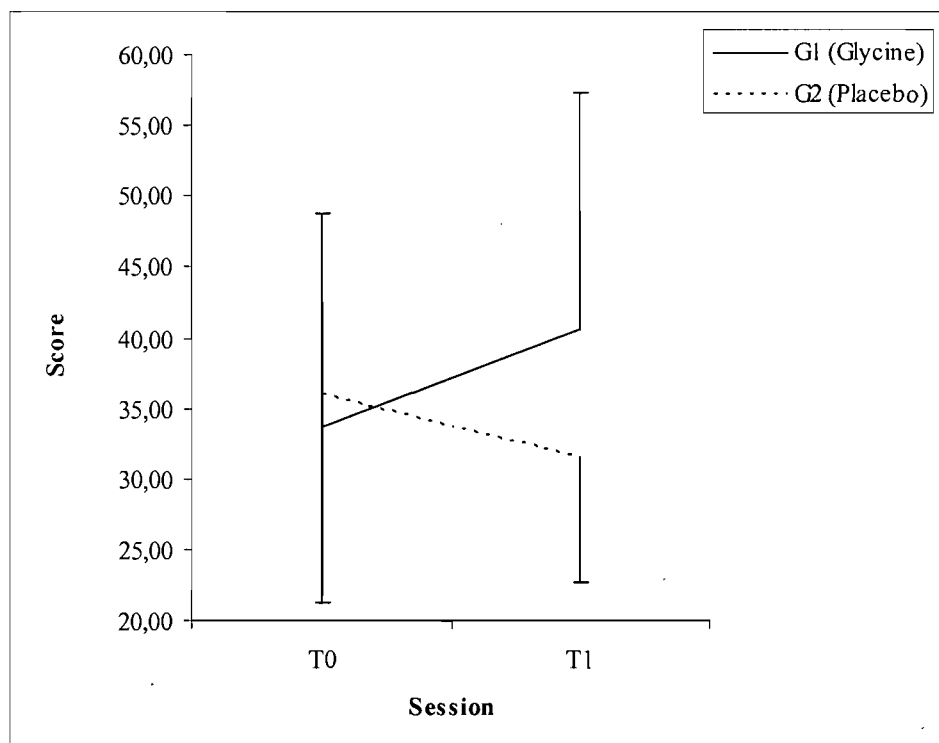
**Figure 13 Le score du nombre d'éléments de la figure correctement copiés selon les deux groupes de sujets dans le test de l'apprentissage de figures complexes (copie de figure complexe)**



### ► Stroop mots-couleurs (MC)

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 4,07$ ;  $p = 0,07$ ). La **figure 14** montre que l'interaction est liée au fait que les patients qui recevaient la glycine sont plus lents en situation d'interférence à T2 que ceux recevant le placebo.

**Figure 14** Le score du nombre mots-couleurs (MC) scannés en 45 secondes selon les deux groupes de sujets dans le test de Stroop

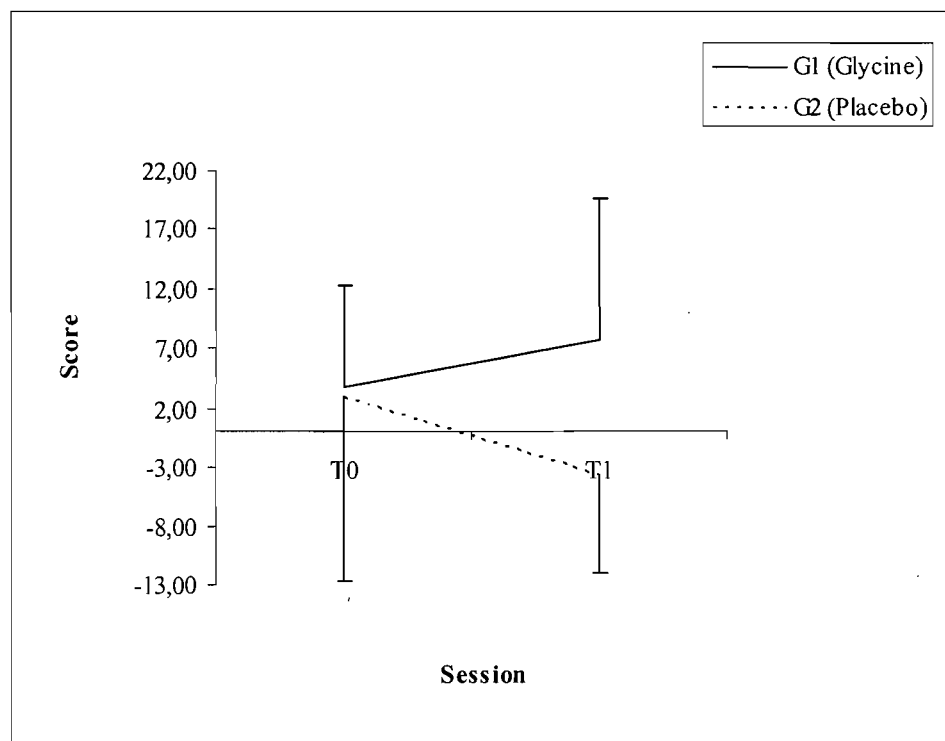




### ► Stroop Interférence

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 3,27; p = 0,1$ ). La **figure 15** montre que l'interaction est liée à une augmentation du score d'interférence chez les patients prenant la glycine. Ces derniers ont une plus forte résistance aux interférences que ceux qui recevaient le placebo.

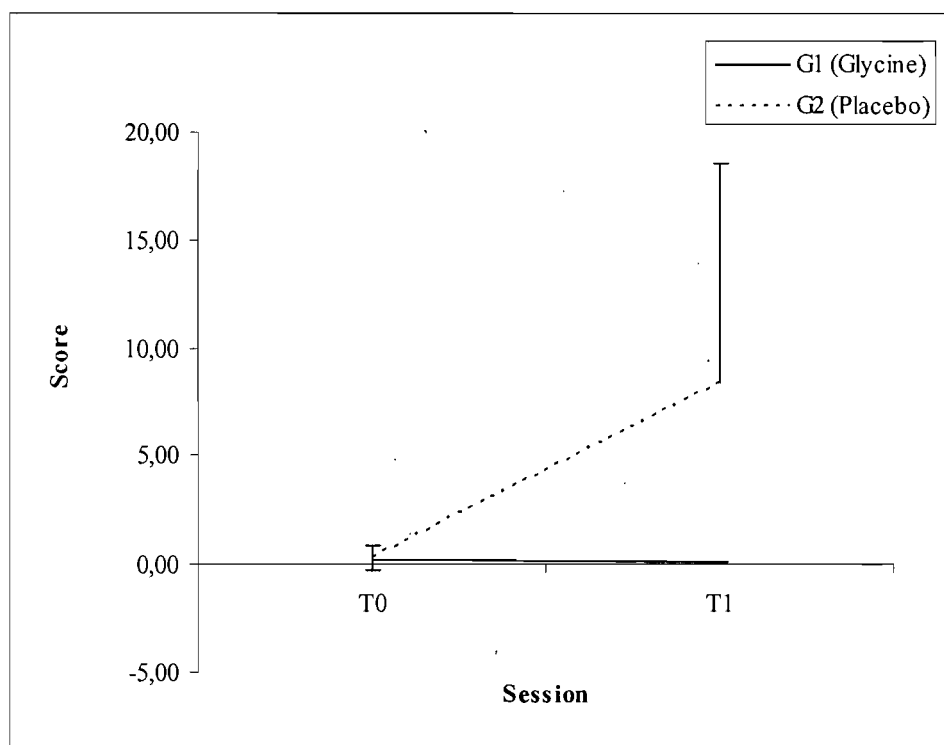
**Figure 15** Le score du nombre de mot, qui ne correspond pas à la couleur de l'encre, réussi à scanner en 45 secondes selon les deux groupes de sujets dans le test de Stroop Interférence



► Liste 4 du test de Wickens

L'analyse statistique montre une tendance pour l'interaction groupe x sessions ( $F(1,10) = 4,16$ ;  $p = 0,07$ ). Les patients prenant la glycine ont commis moins d'intrusions au rappel de la liste où l'interférence est la plus forte, que ceux recevant le placebo.

**Figure 16 Le score du nombre d'intrusions au rappel des mots de la liste 4 selon les deux groupes de sujets dans le test de Wickens**



## 4 DISCUSSION

### 4.1 EFFET CLINIQUE DE LA GLYCINE

#### 4.1.1 RÉCAPITULATION DES TESTS EN FONCTION DES RÉSULTATS OBTENUS

Notre hypothèse  $H_1$  portant sur les symptômes négatifs a été confirmée.

Nos hypothèses  $H_2$  tenant sur les fonctions cognitives ont été partiellement confirmées.

C'est-à-dire que  $H_{2A}$  concernant les fonctions frontales tend à être confirmée (**tableau 8**), alors que  $H_{2B}$  prétendant une amélioration de la mémoire au niveau temporel tend plutôt à être infirmée, mais **voir discussion qui suivra**.

Ces résultats généraux sont résumés au **tableau 8**.

Tableau 8 Symptômes cliniques et cognitifs des différentes régions corticales

Lobes	Fonctions	Symptômes cognitifs	Après traitement avec glycine
Frontal	Non spécifique	Dépression	Nil
	Non spécifique	Affect émoussé	p.57: Amélioration de la pauvreté affective
	Concentration	Manque de motivation	Nil
	Jugement	Déficit de mémoire	Nil
	Fonctions exécutives	Manque d'attention	p.61 : L'attention a augmenté pour la copie des figures et le test de Stroop
	Non spécifique	Diminution des fonctions exécutives	p.61 : Nombre d'intrusions a diminué
Temporal	Mémoire (spécifiquement celle hippocampique)	Hallucinations auditives	Nil
		Délires	Nil
		Diminution de la capacité à mémoriser	p.62 :Diminution de l'apprentissage
Pariétal	Intégration verbale	Désorientation	NI
Occipital	Mémoire visuelle	Hallucinations visuelles	Nil
		Délires visuels	Nil

#### 4.1.2 SYMPTÔMES NÉGATIFS

Le premier résultat de cette étude préliminaire est qu'on observe une amélioration au niveau des symptômes négatifs, en particulier de la pauvreté affective chez les patients qui recevaient la glycine comparé à ceux qui recevaient le placebo.

Ce résultat s'accorde avec la majorité des essais cliniques à la glycine ou avec d'autres co-agoniste des récepteurs NMDA présentés en introduction. Même si la méta-analyse de (Tuominen et al., 2005) ne rapporte qu'un effet modéré, il semble qu'il soit relativement constant au travers des études et même assez fort pour être décelable, dans notre étude, avec un faible nombre de sujets.

Nous avons décrit comment le modèle de Grace (1986) attribue les symptômes négatifs à une diminution de la libération tonique de DA au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral. D'un autre côté, nous avons vu comment, selon Goff (2001) et (Polimenti) 2002, une diminution de la transmission glutamatergique dans les voies descendantes cortico-sous-corticales peut aussi rendre compte des symptômes négatifs. Si l'on s'en tient à ces deux modèles, nos résultats impliquent que la glycine augmente la libération tonique de DA au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral via une facilitation de la transmission glutamatergique NMDA. On comprend alors l'effet bénéfique de la glycine, lorsqu'elle est donnée en association avec des antipsychotiques, qui eux, réduisent l'hyper-réactivité phasique méso-limbique associée aux symptômes positifs (hallucinations et délires).

### 4.1.3 SYMPTÔMES POSITIFS

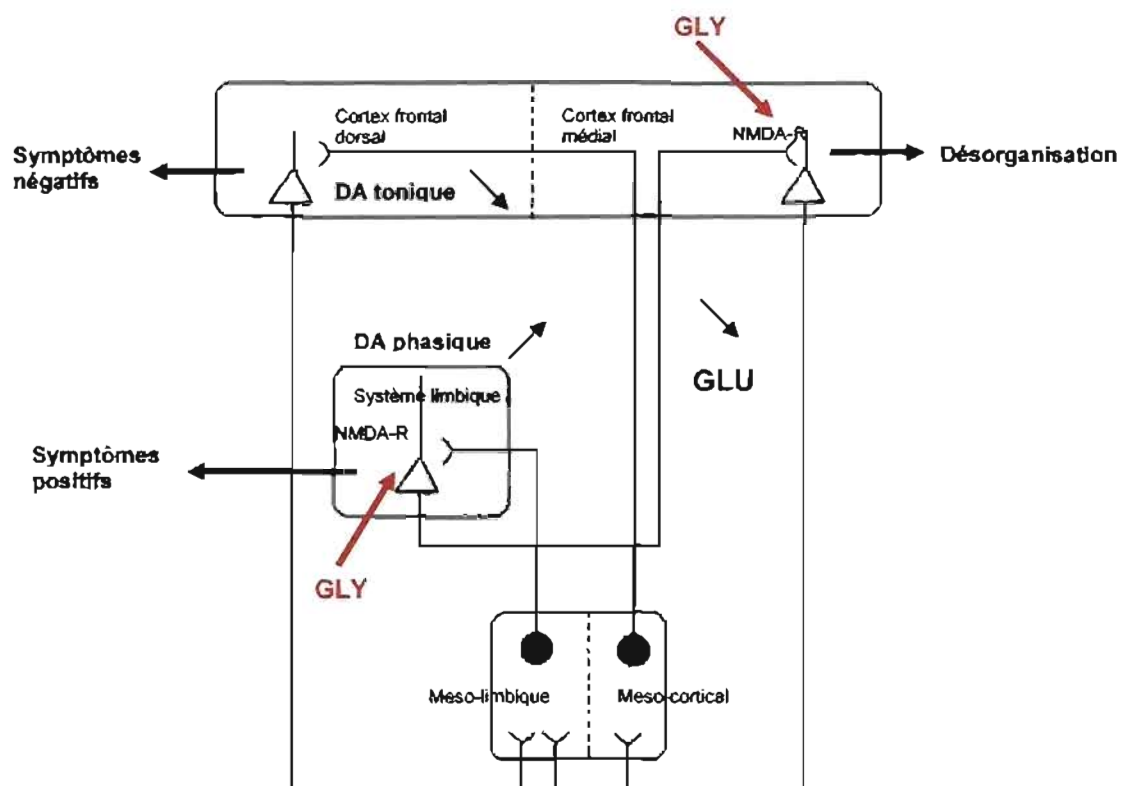
Nos résultats montrent aussi que la glycine tend à améliorer certains symptômes positifs, et plus particulièrement certains troubles de la pensée formelle, caractéristique de la désorganisation schizophrénique.

Cette observation est à mettre en parallèle avec les tests à la kétamine que nous avons mentionnés en introduction. En effet, chez des sujets sains, cette drogue, antagoniste glutamatergique, provoque des états psychotiques proche de la schizophrénie et induit notamment des troubles de la pensée (Anis et al, 1983; Breuer et al., 1997; Krystal et al, 1994 ). Ceux-ci sont eux-mêmes corrélés à une augmentation du métabolisme du cortex frontal essentiellement inférieur et médian (Breier et al., 1997).

Ces données sont d'autant plus intéressantes si l'on considère que les symptômes de la désorganisation sont en général peu affectés par les antipsychotiques d'action anti-DA. Ces symptômes qui, selon les premières descriptions (Bleuler, 1911), constituent le cœur de la maladie, seraient donc plus liés à une anomalie de la transmission glutamatergique. Nous avons également mentionné comment une telle anomalie s'accorde avec l'hypothèse développementale de la schizophrénie (Lalonde, 1999).

Nous avons tenté d'intégrer ces différentes idées dans le schéma ci-après (**figure 17**).

**Figure 17 Mode possible d'action de la glycine dans l'amélioration des symptômes négatifs et de désorganisation selon les modèles de Grace**



Dans ce schéma, on peut distinguer trois étapes :

- Comme dans le modèle développemental de Weinberger (1993), les symptômes de la désorganisation sont associés à un déficit glutamatergique, particulièrement au niveau des circuits limbiques impliquant les structures temporales internes (e.g. hippocampe), le thalamus et les structures frontales médianes. La glycine aurait une action directe à ce niveau des synapses glutamatergiques de ces circuits.
- Comme dans le modèle de Grace (1986), le déficit glutamatergique, diminue l'excitation tonique du système ascendant méso-cortical ce qui provoque secondairement une diminution de libération de DA au niveau du cortex frontal dorso-latéral et l'expression des symptômes négatifs. La glycine aurait une action indirecte sur cette activité DA.
- Comme dans le modèle de Grace, la diminution de la libération tonique de DA au niveau du cortex frontal dorso-latéral provoque une hyper-réactivité compensatoire au niveau du système méso-cortical et l'expression des symptômes positifs de type hallucinations et délires. Par leur action anti-DA, les antipsychotiques actuels s'attaquent principalement à ces symptômes.



## **4.2 EFFETS COGNITIFS DE LA GLYCINE**

### **4.2.1 ATTENTION**

Nos résultats montrent que l'adjonction de la glycine au traitement antipsychotique tend à améliorer l'attention (copie de figures complexes) des patients. Cette observation s'accorde avec l'effet favorable de la glycine observé sur les symptômes négatifs dans cette étude ainsi que dans la plupart des essais cliniques (Javitt et al, 1994 ; Heresco-Levy et al, 1996 ; Tsai et al, 1998 ; Heresco-Levy et al, 1999). Il renforce ainsi l'idée que la glycine agit au niveau de la libération tonique de DA au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral.

### **4.2.2 SENSIBILITÉ ET INHIBITIONS DES INTERFÉRENCES**

Les résultats au test de Stroop suggèrent également que les patients qui reçoivent la glycine tendent à être plus lents en situation d'interférence (score Mot-Couleur). Comme le montrent les résultats suivant, ce ralentissement ne semble pas affecter la performance. On peut alors avancer qu'il est lié au fait que les patients font plus attention (cf. copie de figure) à leur réponse et tendent à inhiber celles qui ne sont pas inappropriées.

En effet, les patients qui reçoivent la glycine tendent aussi à avoir un score Interférence (INT) plus élevé que les patients sous placebo, ce qui suggère qu'ils ont une résistance plus forte aux interférences. Ce résultat est corroboré par ceux obtenus au test de Wickens.

Au rappel de la liste 4, c'est à dire là où il y a le plus d'interférences, les patients qui reçoivent glycine présentent moins d'intrusions que ceux qui étaient sur le placebo.

A notre connaissance, un tel effet de la glycine (ou co-agonistes similaires) n'a pas été décrit dans la littérature chez des patients. Il faut toutefois mentionner que des données obtenues dans un modèle animal de la schizophrénie suggèrent déjà que des agonistes du site glycine du récepteur NMDA améliorent la performance aux tâches d'inhibition (Lipina, 2005).

Enfin, dans la mesure où l'on sait que les tâches d'inhibition impliquent les fonctions du cortex frontal médian, ces observations s'accordent avec la tendance également observée au niveau de troubles de la pensée formelle qui, eux aussi, sont associés à cette région (Liddle, 1990). Nos résultats au niveau cognitif renforcent ainsi l'idée que les symptômes de désorganisation dépendent de la transmission glutamatergique.

#### **4.2.3 APPRENTISSAGE DE MOTS**

Enfin, un dernier résultat est que les patients qui reçoivent la glycine présentent une diminution de la performance en apprentissage. Ce résultat va à l'encontre des données chez l'animal et chez les sujets sains qui montrent une amélioration des performances mnésiques avec des agonistes du site glycine du récepteur NMDA (Tang et al, 1999; Morris et al, 1986). En fait, comme précédemment, on peut avancer que ce résultat est lié au fait que les patients sont plus attentifs (copie de figure) et donc apprennent plus lentement. D'un autre côté, il faut souligner que l'effet est faible et que la **figure 12** suggère qu'il y a une différence entre les groupes à T0, même si celle-ci n'apparaît pas à

l'analyse. La poursuite de l'étude devrait permettre de confirmer ce résultat et son interprétation.

### **4.3 LES LIMITES DE L'ÉTUDE**

La limite principale de notre étude, est le faible nombre de participants. Il est possible que les variations dans le nombre de nos participants puissent expliquer, en partie, certaines divergences entre nos résultats attendus et nos résultats obtenus.

Il faut aussi mentionner qu'en fait, c'est bien 17 participants qui ont été recrutés, mais 3 se sont retirés avant la fin, notamment en raison de la longueur du protocole et de la lourdeur du traitement de glycine ou de placebo aux plus hautes doses.

Cependant, même avec un faible nombre de sujets, les résultats montrent tout de même une amélioration significative des symptômes négatifs comme décrit dans la littérature. Ceci suggère donc une fiabilité relativement bonne des résultats.

Malgré le faible nombre de participants, nous avons choisi d'utiliser des tests paramétriques qui ne sont pas nécessairement les meilleurs ni les plus appropriés pour ce faible échantillon.

En fait, notre choix a été dicté par le fait que les analyses des tests ANOVA en mesures répétées permettent de tester l'interaction entre les facteurs session et groupe qui signent nécessairement un effet du traitement. Les tests non-paramétriques ne permettent pas de tester ces interactions, ils permettent uniquement d'effectuer les comparaisons d'échantillons indépendants (groupe e.g. Mann – Whitney) ou liés (session e.g. Wilcoxon).

D'autre part, on peut considérer que les limites d'application des tests paramétriques est de  $n=5$ .

#### **4.4 ORIGINALITÉ DE L'ÉTUDE**

Les essais à la glycine précédents se sont, pour la plupart, limités à une analyse des améliorations des symptômes (**tableau 1**).

Du fait de l'implication de la glycine dans le fonctionnement du récepteur NMDA, on pouvait aussi s'attendre à des effets cognitifs (**intro**).

Certaines études ont apportées des arguments en ce sens, mais aucune jusqu'à présent n'avait utilisé une batterie exhaustive de tests spécifiques et validés.

## 4.5 IMPACT POTENTIEL ET DÉVELOPPEMENT FUTUR

Globalement, les résultats vont dans le sens d'un effet bénéfique de l'adjonction de la glycine au traitement antipsychotique. Comme dans les études précédentes, cet effet est principalement sensible sur les symptômes négatifs, mais nos résultats suggèrent qu'il pourrait avoir aussi des effets sur des symptômes de désorganisation et d'inhibition cognitive.

Ces symptômes répondent habituellement peu au traitement antipsychotique. L'intérêt principal de l'ajout de la glycine serait donc d'améliorer ces symptômes.

Par ailleurs, des études récentes suggèrent que des analogues de la glycine (D-cyclosérine) pourraient potentialiser les effets de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) dans les troubles anxieux (Walker et al., 2002 ; Hofmann et al., 2006 ; Ressler et al., 2004).

Une étude de même type est présentement en cours au Centre de Recherche Fernand-Seguin (Dr. Pierre Landry et Dr. Stéphane Guay) chez des patients souffrant de PTSD.

Ceci pourrait donc aboutir vers de nouvelles perspectives. La première est qu'il y aurait certains mécanismes connus liés à la glycine et au fonctionnement des récepteurs NMDA dans différentes sortes de pathologies. On connaît d'ailleurs l'importance de l'anxiété

dans l'expression symptomatologique de la schizophrénie (Guillem et al., 2005). La seconde est qu'il est possible d'envisager un traitement similaire dans les troubles anxieux qui serait favorisé par l'ajout de la glycine en analysant l'efficacité déjà documentée de la TCC (Leveau et al., 1989 ; Ladouceur et al., 1993) dans la schizophrénie.

## 5 CONCLUSION

En résumé, les données pilotes de cette étude vont dans le sens des études précédentes qui montraient que la glycine est efficace sur les symptômes négatifs. Les résultats montrent, de plus, des tendances suggérant que la glycine est efficace sur certains symptômes de la désorganisation. Au niveau cognitif, on observe également des tendances sur certains processus associés aux symptômes affectés et reposent sur les mêmes structures cérébrales que ces derniers.

On peut distinguer deux ensembles :

- Le premier, comprend les symptômes négatifs et l'attention. Il serait en rapport avec une diminution de libération tonique de DA au niveau des afférences du système méso-cortical dans le cortex frontal dorso-latéral. La glycine aurait une action indirecte sur cette diminution de DA.
- Le second, comprend les symptômes de désorganisation et des troubles d'inhibition. Il serait associé à un déficit glutamatergique, particulièrement au niveau frontal médian (ou dans plus généralement un circuit limbique pouvant impliquer les structure temporelles internes, le thalamus et les structures frontales médianes). La glycine aurait une action facilitatrice directe au niveau de ces circuits.

Peut-être peut-on voir aussi, dans cette dichotomie, un parallèle avec le modèle de vulnérabilité proposé par Abdelfattaha (1993) mentionné en introduction. Ce modèle

prévoit que la vulnérabilité cognitive (ici, réduction de l'inhibition, désorganisation et glutamate) se juxtaposerait avec un facteur biologique d'hyporéactivité autonome (ici, diminution d'attention et DA tonique) associée aux symptômes négatifs. Dans ce cas, la glycine pourrait s'avérer une option de traitement très intéressante car elle s'attaque aux aspects majeurs de la schizophrénie qui ne sont pas vraiment touchés par les antipsychotiques actuellement disponibles.

Du fait du faible nombre de sujet inclus dans cette étude, tout cela nécessite bien sûr une confirmation, mais déjà, la cohérence des résultats entre eux et avec ceux des autres essais réalisés jusqu'ici, nous engage à la poursuite de notre essai jusqu'à son terme.



## 6 BIBLIOGRAPHIE

- American Psychiatric Association (APA). (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, troisième édition révisée. Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA). (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, quatrième édition révisée. Washington, DC: APA.
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. (1998) « Cognitive dysmetria » as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 24:203-218.
- Abdelfattah A., Marchais, Krecke et al. (1994) Troubles cognitifs et vulnérabilité dans les psychoses schizophréniques. Discussion (Cognitive disorders and vulnerability in schizophrenic psychosis). *Annales médico-psychologiques*. Paris, France. Vol.152, no 1: 29-81.
- Adler CM, Malhotra AK, Elman I et al. (1999) Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 156:1646-1649.
- Alexander G.E., Crutcher M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits :neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*. 13:266-271.
- American Psychiatric Association (APA). (1994).Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV), 4<sup>e</sup> Edition, Paris, Masson.
- Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, et al. (1995). Symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 341-351.
- Andreasen NC, Grove WM. (1987). Evaluation of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatric Psychobiology* 2: 108-121.
- Andreasen NC, Olsen S. (1984). Negative versus positive schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 789-794.
- Anis NA, Berry SC, Burton NR et al. (1983) The dissociative anesthetics ketamine and phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate. *British Journal of Pharmacology*. 79:565.

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9:357-381.
- Arndt S, Alliger RJ, Andreasen NC. (1991). The distinction of positive and negative symptoms: the failure of a two dimensional model. *Br J Psychiatry* 158: 317-322.
- Baddeley, A. (1993). La mémoire humaine. Presses Universitaires de Grenoble.
- Bérubé, L. (1991). Terminologie de neuropsychologie et de neurology du comportement, 176p.
- Bentall R.P. (1994). The illusion of reality: A review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychological Bulletin*, 107: 80-88.
- Baxter RD, Liddle PF. (1998). Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophrenia Research* 30: 239-249.
- Beninger RJ. (2006). Dopamine and incentive learning: a framework for considering antipsychotic medication effects. *Neurotox Res.* 10 (3-4):199-209.
- Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. (1986): Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, II: role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 43:126-135
- Bilder RM, Mukherjee S, Rider RO, et al. (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin* 11: 409-419.
- Bilder RM. (1997). Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options. *Can J Psych.*
- Bleuler E. (1911). "Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien". In : *Aschaffenburg. Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig : Deuticke.
- Bogerts B. (1993). Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:431-445.
- Bowie CR., Harvey PD. (2006). Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs*. 7 (7):608-13.
- Brazo P, Ribeyre JM, Petit M, et al. (1996). Identification by topological analysis of distinct groups of schizophrenic patients. Applicability of a disorganized schizophrenia subtype. *Encephale* 22: 165-174.

- Breier A., Malhotra AK., Pinals DA., et al. (1997). Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. Jun; 154 (6): 805-11.
- Buchanan RW., Javitt DC., Marder SR. (2007). The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*. Oct; 164 (10): 1593-602.
- Cabeza, R, Kingstone A. (2005). *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*. Cognitive Neuroscience. 492p.
- Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, et al, (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 9:20-26.
- Castner SA, Glodman-Rakic PS, Williams GV. (Jun 2004). Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)*. Jun; 174 (1): 111-25. Epub.
- Carlsson A, Waters N, Carlsson M.N. (1999). Neurotransmitter interactions in schizophrenia therapeutic implications. *Biological Psychiatry*. 46:1388-1395.
- Carlsson M.L.(1993). Hypothesis-Are the disparate pharmacological profiles of competitive and un-competitive NMDA antagonists due to different baseline activities of distinct glutamatergic pathways? *Journal of Neural Transmission*. 94: 1-10
- Carman J., Pseuskens J, Vangeneugden A. (1995). Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. Nov;10 (4): 207-13.
- Chouinard S, Stip E, Poulin J, et al, (2007). Rivastigmine treatment as an add-on to antipsychotics in patients with schizophrenia and cognitive deficits. *Mar; 23 (3): 575-83*.
- Claridge, G. (1985). *Origins of Mental Illness*. Cambridge: Malor Book, ISHK, ( Second edition, 1995)
- Collingridge GL, Singer w. (1990). Excitatory amino-acid receptors and synaptic plasticity. *Trends Pharmacology Science*. 11:290-296.
- Coyle JT., Tsai G. (2004). The NMDA receptor glycine modulatory site : atherapeutic target for improving cognition reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 174 (1) : 32-8.

- Coyle JT, Tsai G, Goff D. (2003) Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences (Ann NY AcadSci)*, 1003, 318-27.
- Crow TJ. (1980). The molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 280: 66-68.
- Cuesta MJ, Perralta V. (1995). Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 58: 227-235.
- Cummings JL. (1992). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873-880.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G. et al. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*. 148:1474-1486.
- Diaz P, Bhaskara S, Dursum SM et al. (2005) Double-blind placebo-controlled, cross-over trial of clozapine plus glycine in refractory schizophrenia: negative results. *J Clin Psychopharmacology (Berl)* 174:32-38.
- Ditzler K. (1991). Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Drug Research*. 8:773-780.
- Dolfus S, Everitt B, Ribeyre JM, et al. (1996). Identifying subtypes of schizophrenia by cluster analyses. *Schizophrenia Bulletin* 22: 545-555.
- Donald C, Herz L, Posever T, et al. (2004) A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine co-administered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients. *Psychopharm.* (2005) 179:144-150.
- Duncan EJ, Szilagyi S, Schwartz MP, et al. (2004) Effects of D-cycloserine on negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 71: 239-248.
- Ey H. (1962). Hughlings Jackson's principles and the organo-dynamic concept of psychiatry", *American Journal of Psychiatry* 118: 673-682.
- Ey H. (1943). Une conception organo-dynamiste de la psychiatrie. *Annales Médico- Psychologiques* 11: 259-278.

- Ey H. (1996). Schizophrénie, Etudes cliniques et psychopathologiques, (22 textes réunis par J. Garrabé).  
Les Empêcheurs de penser en rond, Institut Synthélabo.
- Ey H. (1973). Traité des hallucinations. Paris, Masson.
- Faustman WO, Bardgett M, Faull KF, ET AL. (1999) Cerebrospinal fluid glutamate inversely correlates with positive symptoms severity in unmedicated male schizophrenic/schizoaffective patients. *Biological Psychiatry* 45:68-75.
- Farber NB, Newcomer JW, Olney JW (1998). The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 116:412-437.
- Ferreri F, Agbukou C, Gauthier S (2006). Cognitive dysfunction in schizophrenia: potential benefits of cholinesterase inhibitor adjunctive therapy. *J.Psychiatry Neurosci.* No;31 (6)369-76.
- File SE, Fluck E, Fernandes C. (1999) Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle aged adults. *Journal Clinical Psychopharmacology* 19:506-512.
- Fuster J.M. (1980). The Prefrontal cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. New York: Raven Press.
- Fuster J.M. (1980). *The Prefrontal cortex*, 2nd ed. New-York:Raven Press.
- Goff DC., Henderson DC, Evins AE et al. (1999) A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:512-514
- Goff DC., Coyle JT. (2001) The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatric.* 158 (9) : 1367-77.
- Goldman C.J. (1976). The diagnosis of brain damage by the Stoop test. *Journal of Clinical Psychology.* 32: 650-670.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In F. Plum & V. Mountcastle (Eds.), *Handbook of Physiology, sec.1, The Nervous System, vol.5, Higher Functions of the Brain*, 373-417. Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, PS, Selemon LD. (1997): Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:437-458.

- Gosselin, N.(1998). Evaluation de l'inhibition de la schziophrénie:amorçage négatif pour l'identification et la localisation du distracteur.
- Gray, N.S., Hemsley, D.R. et al, (1992). Abolition of latent inhibition in acute, but not chronic schizophrenics . *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 1, 83-89.
- Grace, A.A., Bunney, B.S. (1986) Induction of depolarization block in midbrain dopamine neurons by repeated administration of haloperidol:analysis using in vivo intracellular recording. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeuticcs*, 238:1092-1100.
- Green M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry*, 153, 300-330.
- Green, M.F., Ganzell, S, Satz, P, et al. (1990). Teaching the Wisconsin Card Sort to schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 47: 91-92.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25 (2):309-319.
- Green, M.F. (2001) *Schizophrenia Revealed: From Neurons to Social Interactions*. New York: W.W. Norton.
- Greenwood KE., Landau S., Wykes T. (2005). Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophr Bull.* 31 (4) :910-21.
- Guillem F, Bicu M, Bloom D, et al. (2001). Neuropsychological impairments in the syndromes of schizophrenia: a comparaison between dimensional models. *Brain & Cogn.* 46: 153.
- Guillem F, Bicu M, Pampoulova T, et al. (2003). The conitive and anatomo-functional basis of reality distorsion in schizophrenia: a view from memory event-related potencilas. *Psychiatry Research* 117: 137-160.
- Guillem F, Bicu M, Semkovska M, et al. (2005). Personality profiles in schizophrenia: relationships with the dimensional symptom structure. Poster presented at the International Congress on Schizophrenia Research, Whistler (Canada).

- Gulliem F, Pampoulova T, Stip E, et al. (2005). Symptom dimensions and dysphoria in schizophrenia: their relationships and cognitive interpretation. *Schizophrenia Research*, 75 :83-96.
- Harlow, J.M. (1848). Passage of an iron bar through the head. *Boston Medical and Surgical Journal* 39, 389-393.
- Heckers S. (1997). Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitters-specific projection systems. *Schizophr Bull* 23:401-421.
- Heresco-Levy U., Javitt DC. (2004) Comparative effects of glycine and D-cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia : a retrospective analysis. *Schizophr Res.* 66(2-3) :89-96.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M et al. (1996). Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *British Journal Psychiatry*. 169:610-617.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M et al. (1999). Efficacy of high dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56:29-36.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M et al. (1998). Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Int Journal Neuropsychopharmacology*. 1:131-135.
- Heston L.L. (1966) Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenia mothers. *Br. J Psychiatry*. 112: 819-825.
- Hofmann, SG, Meuret, AE, Smits, J et al. (2006). Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63, 298-304.
- Ingvar DH, Franzen G. (1974). : Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50:425-462.
- Jacobsen, C.E. (1935). Functions of the frontal associations area in primates. *Archives of Neurological Psychiatry* 33, 558-569.
- Javitt DC. (2004). Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 9 (11) :984-97, 979.

- Javitt DC. (2006) Is the glycine site half saturated or half unsaturated? Effects of glutamatergic drugs in schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry*, 19:151-157.
- Javitt DC, Zukin SR. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 148:1301-1308.
- Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, (1994). Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 151:1234-1236.
- Kaplan RD, Szechtman H, Franco S et al. (1993). Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography. *Schizophrenia Research* 11: 47-54.
- Kim JS, Kornhuber HH. (1982). The glutamate theory in schizophrenia. Clinical and experimental evidence. *Adv Biosci* 221
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W et al. (1980). Low CFS glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Lett* 20:307-309.
- Kim S, Jeon YW, Yi JS. (2005). PANSS and cognition change in D-cycloserine combination treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* (Proceedings of the ICOSR 200 p.491)
- Kinney GG, Sur C, Burno M, Mallorga PJ, Williams JB, Figueroa DJ, Wittmann M, Lemaire W, Conn PJ. (2003) The Glycine Transporter Type 1 Inhibitor. *The Journal of Neuroscience*, 23 (20), 7586-7591.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12930797&query\\_hl=2&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12930797&query_hl=2&itool=pubmed_docsum)
- Konradi C, Heckers S. (2003) Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology and Therapeutics*, 97(2), 153-79.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12559388&query\\_hl=23](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12559388&query_hl=23)
- Kraepelin E, Barclay RM, Robertson GM. (1919). Dementia Praecox and Paraphrenia. Edinburgh, Livingstone.



- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. (1994). Subanesthetic effects of the non-competitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. *Archives of General psychiatry*, 51:199-214.
- Kurumaji A, Watanabe A, Kumashiro S et al. (1996) A post-mortem study of glycine in its potential precursors in chronic schizophrenics. *Neurochem Int.* 29:239-245.
- Ladouceur R, Fontaine O, Cottraux J. (1993). Thérapie comportementale et cognitive. *Masson*. 234 pages
- Lalonde, P, Aubut J, Grunberg, F, et al. (1999). Psychiatrie clinique: Une approche bio-psycho-sociale, Tome I: Introduction et syndromes cliniques, Gaétan Morin Editeur, Montréal, p.240-275.
- Lalonde P. et Coll. (1995). Démystifier les maladies mentales :la schizophrénie – Montréal – Gaétan Morin Éditeur, 185 pages.
- Laplante, L., Everett, J. et al., (1992). Inhibition through negative priming with stimuli in schizophrenia. *British Journal of Clinical psychology*, 31 (3), 307-326.
- Laurent A, Rochet T, et al. (2000). Vulnérabilité à la schizophrénie. III: intérêts du test de performances continues à paires identiques (CPT-IP). *Encéphale*. Vol.26.n2.pp.48-56.
- Lentzenberger MF, Dworkin RH. (1996). The dimensions of schizophrenia phenomenology. Not one or two, at least three perhaps four. *Br J Psychiatry* 168: 432-440.
- Levaux mn., Potvin S., Sèphery AA., Sablier J., Mendrek A., Stip E. (2007). Computerized assessment of cognition in schizophrenia: Promises and pitfalls of CANTAB. *Eur Psychiatry*. Epub ahead of print.
- Leveau J, Griez E, Mazel JB, et al. (1989). Thérapies comportementales en psychiatrie. *Collectif on Médecine et Psychothérapie*. 160 pages.
- Lewis DA., Levitt P. (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 25:409-32.
- Liddle PF, Friston KJ, Hirsh SR. (1990). Regional cerebral metabolic activity in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 3:23.
- Liddle PF. (1996). Functional imaging and schizophrenia. *Br Med Bull* 52: 486-494.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160: 179-186.

- Liddle PF, Friston KJ, Hirsh SR. (1990). Regional cerebral metabolic activity in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 3: 23-24.
- Liddle PF. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive and negative schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand* 93: 92-98.
- Liddle PF, Morris DL. (1991). Schizophrenic syndromes and the frontal lobe performances. *Br. J. Psychiatry* 158:340-34.
- Lipina T., Labrie V., Weiner I. (2005). Modulators of the glycine site on NMDA receptors, D-serine and ALX 5407, display similar beneficial effects to clozapine in mouse models of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. Apr; 179 (1): 54-67.
- Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 9: 67-75.
- Lipska BK, Weinberger DR. (2000). To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 23: 223-239.
- Lynch MA. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*. 84:87-136.
- Lysaker P, Bell M, Bearn Goulet MS, et al. (1994). Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. 112: 109-112.
- Macciardi F, Lucca A, Catalano M et al. (1990) Amino acid patterns in schizophrenia :some new findings. *Psychiatry Res* 32: 63-70.
- Macmillan, M. (2000). Restoring Phineas Gage: A 150th retrospective. *Journal of the History of the Neuroscience* 9 (1), 46-66.
- Magaro PA. (1992). Cognitive Bases of Mental Disorders. *Contemporary Psychology* 7: 667-668.
- Maruff, P., Pantelis, C., et al, (1996). Deficit in the endogenous redirection of covert signal attention in chronic schizophrenia. *Neuropsychologie*, 34 (11), 1079-1084.
- Matsuoka N, Aigner TG (1996a) D-cycloserine, a partial agonist at the glycine site coupled to N-methyl-D-aspartate receptors, improves visual recognition memory in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 278:891-897.

- Meldrum B, Garthwaite J (1990) Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol Sci* 11:379-387.
- Menon RS, Kim S-G, Hu X, et al. (1995). Functional MRI using the Bold Approach: Field Strength and Sequence Issues, *In: Diffusion and Perfusion Imaging*.
- McCarthy RA, Warrington EK. (1990). *Cognitive Neuropsychology: A clinical introduction*. San Diego: Academic Press.
- McFie J. (1975). *Assessment of organic intellectual impairment*. London: Academic Press.
- McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, et al. (1993). Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 50: 527-540.
- Mellers JDC, Sham P, Jones PB, et al. (1996). A factor analytic study of symptoms in acute schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand* 93: 92-928.
- Meltzer, H.Y., Matsubara, S., Lee, J.C. (1989): Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2, and serotonin2 pKi values. *Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, 251:238-246.
- Meltzer, H.Y.:Relevance of dopamine autoreceptors for psychiatry:preclinical and clinical studies. *Schizophrenia Bulletin*, 6:456-475.
- Miller DD, Arnt S, Andreasen NC. (1993). Alogia, attentional impairment, and appropriate affect: their status in the dimensions of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 34: 221-226.
- Miller, E.K., & Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience* 24, 167-202.
- Minas IH, Stuart GW, Klimidis S, et al. (1992). Positive and negative symptoms in the psychoses: multidimensional scaling of SAPS and SANS items. *Schizophrenia Research* 8: 335-343.
- Morris RG, Anderson E, Lynch GS et al. (1986). Selective impairment of learning and blockage of long-term potentiation by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319:774-776.
- Mortimer AM, Al-Agib AO. (2007). Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry*. Mar; 53 (2):99-107

- Nordentoft M. (2006) Cannabis and psychosis. *Ugeskr Laeger*. 168 (45): 3896-8.
- Norman RMG, Malla AK. (1991). Latent structures underlying schizophrenia. *Psychol. Med.* 21: 897-903.
- Norman RMG, Malla AK. (1994a). Correlations over time between dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 35: 30-40.
- Norman, RMG, Malla AK. (1994b). Aprospective study of daily stressors and symptomatology in schizophrenic patients. *Soc. Psychiatry. Epidemiol.* 29 : 240-250.
- Norman RMG, Malla AK, Morisson SL, et al. (1997). Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 21:19-26.
- Osterrieth P.A. (1944). Le Test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*. 30 :286-356.
- Peralta V, Cuesta M J. (1999). Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in first episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatr.* 168:693-701.
- Peralta V, DeLeon J, Cuesta MJ. (1992). Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 161: 335-343.
- Peralta V, DeLeon J, Cuesta MJ, et al. (1994). An empirical analysis of latent structure underlying schizophrenic symptoms: A four-syndrome model. *Biological Psychiatry* 36: 726-740.
- Polimeni J, Reiss JP. (2002). How shamanism and group selection may reveal the origins of schizophrenia. *Medical Hypothesis* 58(3), 244-8.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12018978&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12018978&dopt=Abstract)
- Poster, MI, Early TS, Reinman E, et al. (1998). Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 45: 815-820.
- Read J, Perry BD, Moskowitz A, Connolly J. (2001). The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry*, 64, 319-45.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11822210&query\\_hl=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11822210&query_hl=1)

- Remington G., Kapur S. (2000). Atypical antipsychotics: are some more atypical than others ? *Psychopharmacology* (Berlin). 148:3-15.
- Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al., (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy : Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry* 61, 1136-1144.
- Rey A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28 :286-340.
- Rice DP, Miller LS. (1996). The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates. In; M Moscarelli, A Rupp, N Sarorius (Eds) *Handbook of mental health economics and health policy*. Vol. 1. New-York: Wiley & Sons: 321-334.
- Rioux, A., Défi et découverte: le siècle de la schizophrénie et de la psychanalyse (2001). *Psycho-Textes*, La bibliothèque de psychologie de Psycho-Ressource. (<http://www.psychoressources.com/bibli/schizo2.html>)
- Salloway SP, Malloy PF, Duffy JD. (2001). The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness. *American Psych*. 264p.
- Schneider, K. (1959). *Clinical Psychopathology*. New York: Grune & Stratton
- Semkovska M, Bedard MA, Stip E. (2001). Hypofrontality and negative symptoms on schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives. *Encephale*. Sep-Oct; 27(5):405-15.
- Sharma T., Antonova L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 26 (1):25-40.
- Shoham S, Javitt D, Heresco-Levy U. (2001). Chronic high-dose glycine nutrition: effects on rat brain cell morphology. *Biol Psychiatry*. 49:876-885.
- Schroder J, Tittel A, Stocker A, Karr M. (1996). Memory deficits in subsyndromes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 21: 19-26.
- Smith DA, Mar CM, Turoff BK. (1998). The structure of schizophrenic symptoms: a meta-analytic confirmatory factor analysis. *Schizophrenia Research* 31: 55-75.

- Spreeen O., Strauss E. (1991). A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary. 118-211.
- Stahl SM., Buckley PF., (2007). Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand.* Jan; 115 (1):4-11.
- Stefan M, Travis M, Murray R.M., (2002). The Encyclopedia of visual medicine Series: An Atlas of schizophrenia. 98 p.
- Stip E. (2006) Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Enceph.* 32 (3 pt 1):341-50.
- Stone JM, Morrison P, Pilowsky LS. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol.* Epub ahead of print.
- Strauss J, Carpenter WT, Bartko J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia; III: Speculation on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, 1, 60-67.
- Strauss ME. (1993). Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2: 200-230.
- Stuart GW, Pantelis C, Klimidis S, et al. (1999). The three-syndrome model of schizophrenia: meta-analysis of an artefact. *Schizophrenia Research* 39: 230-245.
- Talland G.A. (1965). *Deranged memory*. New York: Academic Press.
- Tamminga CA. (2006). The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 67 (9):e 11.
- Tamminga, CA. (1997). The promise of new drugs for schizophrenia treatment. *Can. J. Psychiatry* 42, 265-273.
- Tang YP, Shimizu E, Dube GR et al. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401:63-69.
- Tollefson G.D., Sanger T.M., Lu Y, et al. (1998). Depressive signs and symptoms in schizophrenia : a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Archives of General Psychiatry.* 55:250-258.
- Tsai G., Coyle JT. (2002). Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 42:165-79.

- Tsai G, Passani L, Slusher B et al. (1995). Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenia brains. *Arch Gen Psychiatry*. 52:829-836.
- Tsai G, Yang P, Chung L-C, et al. (1998). D-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:1081-1089.
- Tuominen HJ, Tihonen J, Wahlbeck K (2005) Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systemic review and the meta-analysis. *Schizophr Res* 72:225-234.
- Vasquez-Barquero JL, Lastra I, Nunez MJC, et al. (1996). Patterns of positive and negative symptoms in first episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 168: 693-701.
- Waddington J.L., O'Callaghan E (1997). What makes antipsychotics 'atypical'? *CNS Drugs*. 7:341-346.
- Waddington J.L., Scully P.J., O'Callaghan E (1997). The new antipsychotics, and their potential for early intervention in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 28:207-222.
- Walker DL, Ressler KJ, Lu KT et al., (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration of intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear potentiated startle in rats. *Journal of Neuroscience*, 22, 2243-2351.
- Waziri R, Baruah S, Hegwood TS et al. (1990). Abnormal serine hydroxymethyl transferase activity in the temporal lobes of schizophrenics. *Neuroscience Lett* 120:237-240.
- Wechsler D. (1987). Wechsler Memory Scale-Revised. New-York :Psychological Corporation.
- Weinberger DR, Berman KF. et al., (1986). Physiological significance of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Of general Psychiatry*, 19 (4), 733-746.
- Weinberger DR, Berman KF. (1996). Prefrontal functions in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1495-1503.
- Wickens DD, Born DG, Allen CK. (1963). Proactive inhibition and item similarity in short-term memory. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, 2, 440-445.
- Williams JB, Mallorga PJ, Jeffrey Conn P. et al.(2004) Effects of atypical antipsychotics on human glycine transporters. *Schizophrenia Research*. 17 (1) :103-112.
- Williams R, Dickson RA. (1995). Economics of schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 40: 560-567.

Wooley, D.W., Shaw, E.A.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders.

Proceedings of the National academy of Sciences USA, 1954, 40:228-231.

World Health Organisation (WHO). (1990). International Classification of Diseases (ICD-10).

Yamada M, Hirao K, Namiki C et al. (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a novel-based morphometric study. *Neuroimage* [Epub ahead of print].

Young, HF, Bentall RP. (1997). Probabilistic reasoning in deluded, depressed and normal subjects: Effects of task difficulty and meaningful vs non-meaningfull material. *Psychological Medicine*, 27, 445-465.

<http://fr.medic8.com/articles/schizophrenia.html>, Greg Finucane, 2004



**ANNEXE 1**

---

**Évaluation Neuropsychologique**

CENTRE DE RECHERCHE  
**FERNAND SEGUIN**

Version française – Forme A

Hôpital Louis-H. Lafontaine

---

ID : \_\_\_\_\_

Session : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_

Sexe : \_\_\_\_\_

Age : \_\_\_\_\_

Évaluateur : \_\_\_\_\_

Observations : \_\_\_\_\_

---

---

---

---

## Test de Barrage de Zazzo

### Directives:

Mettre la page devant le sujet. L'observateur doit être assis à droite du sujet, et si possible perpendiculairement. L'observateur doit être assez proche pour que le sujet sente peser sur lui une surveillance constante mais à une distance qui ne gêne pas le sujet.

*Vous aller barrer tous les signes qui ont un bâton comme ça  
(indiquer du doigt le modèle en haut de la feuille).*

*Montrez moi le premier.*

*Vous commencerez dès que je vous donnerais le signal.*

*Il faut travailler vite et bien. **Bien** ça veut dire qu'il faut faire attention de ne pas en oublier. **Vite** ça veut dire le plus vite possible, **mais** en faisant bien attention de ne pas en oublier.*

*(insister sur les mots en gras)*

Donner le signal et faire partir le chronomètre dès que le sujet commence l'examen de la feuille. Il n'y a pas de limite de temps.

④ **Relever le temps toutes les 4 lignes** dans le tableau (se servir des repères sur le côté de la feuille).

Ne pas permettre le balayage vertical. Si cela arrive, recommencer.

Noter le type de barrage (trait, croix...) et le type de balayage (→, ←, zigzag)

Hors test, relever le nombre d'addition (mauvais signe barré) et d'omission (signe qui aurait dû être barré) à l'aide de la grille de correction.

### Cotation :

La vitesse en signe/sec est calculée pour chaque temps relevé.

Chaque ligne compte 25 signes, donc  $V_n = 4 \times 25 \times 60 / T_n$

On calcule aussi la vitesse moyenne  $V_m$

L'index d'inexactitude est calculé à partir des nombres d'additions et d'omissions selon le nombre de signes à barrer (B) soit :  $I_n = (Ad + Om) / (B + Ad)$

	Temps(sec)	Vitesse	Type de barrage
1 "--> ligne 4	_____	_____	<div></div>
2 "--> ligne 8	_____	_____	
3 "--> ligne 12	_____	_____	
4 "--> ligne 16	_____	_____	<div>Type de balayage</div> <div></div>
5 "--> ligne 20	_____	_____	
Vitesse moyenne (Vm)		<div></div>	
Additions		_____	
Omissions			
Inexactitude index (In)		<div></div>	



## Empan de chiffres

### ORDRE DIRECT :

#### Directives:

*Je vais dire des séries de chiffres et je voudrais que vous les répétiez après moi. Prêt?*

Lire les chiffres au rythme de 1 par seconde. Si le sujet échoue à un item, lire l'item correspondant de la seconde série. Arrêter le test si le sujet échoue aux deux items.

#### Cotation :

Chaque item est coté 2, 1 ou 0

- 2 points si le sujet réussit au premier essai
- 1 point si le sujet réussit au deuxième essai
- 0 s'il échoue aux deux essais

Essai 1		Réponse
1	6-2-9	_____
2	5-4-1-7	_____
3	3-6-9-2-5	_____
4	9-1-8-4-2-7	_____
5	1-2-8-5-3-4-6	_____
6	3-8-2-9-5-1-7-4	_____

Essai 2		Réponse
1	3-7-5	_____
2	8-3-9-6	_____
3	6-9-4-7-1	_____
4	6-3-5-4-8-2	_____
5	2-8-1-4-9-7-5	_____
6	3-9-1-8-2-6-4-7	_____
		<b>Total</b>
		<div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; display: inline-block;"></div>

**ORDRE INVERSE :****Directives:**

*Je vais dire des séries de chiffres et je voudrais que vous les répétiez après moi en sens inverse.  
Prêt?*

**Essai 1**

- 1 5-1
- 2 4-9-3
- 3 3-8-1-4
- 4 6-2-9-7-2
- 5 7-1-5-2-8-6
- 6 4-7-3-9-1-2-8

**Réponse**


---



---



---



---



---



---

**Essai 2**

- 1 3-8
- 2 5-2-6
- 3 1-7-9-5
- 4 4-8-5-2-7
- 5 8-3-1-9-6-4
- 6 8-1-2-9-3-6-5

**Réponse**


---



---



---



---



---



---

**Total**

## Test de similarité

### Directives:

*Je vais vous dire deux mots et vous devrez trouver en quoi ils se ressemblent, ce qu'ils ont en commun. Prêt?*

Arrêter le test si le sujet échoue à 3 items consécutifs.

### Cotation :

Attention, l'item 1 ne vaut qu'1 point, les autres 2 points

Manteau-habit : **(1 point)** articles, pièce, parties de vêtements; vêtements, habillements, habits, vêtements de dessus; des choses à se mettre sur le dos; pour se vêtir, s'habiller, se couvrir; fait de tissus; qui gardent chaud; **(0 point)** fait du même matériel; ont des boutons, manches, cols; vont par-dessus quelque chose, vous portez un manteau par-dessus un costume; le manteau est plus chaud, lourd que le costume; ça vous protège.

Orange-banane : **(2points)** fruits; les 2 sont des fruits tropicaux (ou autre description); **(1 point)** nourriture; ont une peau, sont recouverts; comestible, se mangent crus; ont la même couleur; les 2 sont jaunes; poussent dans les arbres; poussent en région tropicale; contiennent de vitamines, calories; **(0 point)** même forme; ronds; sucrés; un est rond l'autre est long; un est jaune l'autre est orange; font du jus

Œil-oreille : **(2 points)** des sens; organes des sens, de la perception; récepteurs des stimuli, des informations; 2 des 5 organes sensoriels; **(1point)** organes; partie du visage, du corps, de l'anatomie; manière de recueillir de l'information; **(0 point)** nécessaires aux humains, vous avertissent du danger, vous voyez avec les yeux et entendez avec les oreilles; voir et entendre; vous lisez sur les lèvres et les oreilles entendent ce que vous dites; vous avez besoin des 2

Table – Chaise : **(2 points)** meubles; articles, pièces de mobilier ; **(1 point)** ensemble de cuisine, salle à dîner ; utilisés quand vous mangez un repas, que vous étudiez ; associés à l'alimentation ; retrouvés dans la cuisine, restaurant, bureaux ; objets de la maison ; on pose des choses dessus ; **(0 point)** ont 4 pieds ; objets en bois, métal, plastic ; vont ensemble ; vous ne pouvez vous asseoir à table sans chaise ; utilisés pour s'asseoir ; la table est pour manger et la chaise pour s'asseoir

Vapeur – Brouillard : **(2 points)** évaporation de l'eau; 2 formes de l'eau ; différents stades, états de l'eau ; 2 formes de vapeur d'eau ; humidité sous forme de gaz, condensation de l'eau ; résultat d'air chaud et d'air froid qui se rencontrent ; **(1 point)** conditions atmosphériques, résultent de conditions environnementales ; humidité, buée, brume ; causés par la température, la chaleur ; nuageux, brumeux ; dans l'atmosphère ; 2 formes de gaz ; **(0 point)** dense, plus lourd que l'air ; perturbe la vue ; fumée ; se ressemblent, épais, blancs ; produits de la nature, de l'environnement, de la température.

Poème – Statue : **(2 points)** des œuvres, des productions des créations artistiques ; expression de sentiments artistiques ; **(1 point)** sont symboliques ; expriment des sentiments, des émotions, une idée ; sont commémoratifs, vous rappellent quelque chose ou quelqu'un ; racontent des histoires ; les 2 représentent, décrivent, expriment quelque chose ; des formes d'expression ; des créations de l'homme ; **(0 point)** les gens les aiment ; sont décoratifs ; des belles choses ; des choses qu'on regarde ; ont les fabrique ; on les trouve dans les musées ; un poème décrit une statue ; vous lisez un poème et regardez une statue ; sont éternels, vieux, inanimés ; ils représentent l'Histoire, la culture

Mouche – Arbre : **(2 points)** êtres, choses vivants ; 2 formes de vie ; formes biologiques, organismes ; les 2 peuvent se reproduire ; **(1 point)** créés par Dieu, l'environnement, la nature ;

respirent ; on besoin de nourriture, de soleil, d'eau, d'air ; les 2 vont mourir ; **(0 point)** aucun n'est un mammifère ; les 2 se déplacent dans le vent, volent, soufflent, flottent ; les 2 sont libres ; les 2 sont dans les airs , dehors, à l'extérieur ; utiles aux humains

### Réponses données

1. Manteau – Costume

2. Orange – Banane

3. Oeil – Oreille

4. Table – Chaise

5. Vapeur - Brouillard

6. Poème – Statue

7. Mouche – Arbre

		Score
1	Manteau – Costume	_____
2	Orange – Banane	_____
3	Oeil – Oreille	_____
4	Table – Chaise	_____
5	Vapeur - Brouillard	_____
6	Poème – Statue	_____
7	Mouche – Arbre	_____
Total		<input type="text"/>

## Apprentissage de mots – Rappel différé (30 min)

### **APPRENTISSAGE**

#### **Directives :**

Essai 1 : Je vais vous lire une liste de mots. Vous devrez écouter attentivement et quand j'aurais terminé, vous devrez répéter le plus de mots que vous pourrez. Vous n'êtes pas obligé de les répéter dans le même ordre. Vous n'avez qu'à répéter tous les mots dont vous vous souviendrez dans n'importe quel ordre. Prêt?

Lire les mots au rythme de 1 par seconde  
Noter les réponses dans l'ordre (1, 2, 3...)

Essais 2 à 4 : Je vais vous lire la liste encore une fois. Quand j'aurais terminé, vous devrez répéter le plus de mots que vous pouvez, même si vous avez déjà dit ces mots avant. Prêt ?

Lire les mots au rythme de 1 par seconde  
Noter les réponses dans l'ordre (1, 2, 3...)

Cotation : 1 point pour chaque mot rappelé correctement

### **RAPPEL DIFFÉRÉ**

#### **Directives :**

Est-ce que vous vous rappelez la liste de mots que je vous ai lue au début? Maintenant,

dites-moi tous les mots dont vous vous souvenez.

 Interrompre si le sujet ne rappelle pas de mot pendant 1 min.

Noter les réponses dans l'ordre

Cotation : 1 point pour chaque mot rappelé correctement

		Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Rappel
1	Marché	_____	_____	_____	_____	_____
2	Paquet	_____	_____	_____	_____	_____
3	Coude	_____	_____	_____	_____	_____
4	Pomme	_____	_____	_____	_____	_____
5	Histoire	_____	_____	_____	_____	_____
6	Tapis	_____	_____	_____	_____	_____
7	Bulle	_____	_____	_____	_____	_____



8	Route					
9	Selle					
10	Poudre					
Total/essai						
Total						

}

## Apprentissage de figures – Rappel différé (30 min)

### APPRENTISSAGE

#### Directives :

Essai 1 : Mettre la page suivante devant le sujet et dire : *Vous avez 30 secondes pour regarder attentivement ces figures. Quand ce sera terminé vous devrez dessiner sur une autre feuille le plus de figures que vous pourrez. Vous n'êtes pas obligés de les dessiner dans le même ordre. Vous n'avez qu'à dessiner toutes les figures dont vous vous souviendrez dans n'importe quel ordre. Prêt?*

Essais 2 à 4 : Je vais vous montrer les figures encore une fois. Quand ce sera terminé vous devrez dessiner le plus de figures que vous pourrez, même si vous les avez déjà dessinées avant. Prêt ?  
Noter les réponses dans l'ordre (1, 2, 3...)


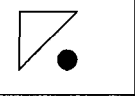
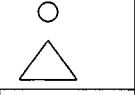

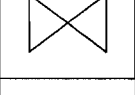
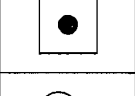
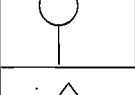

### RAPPEL DIFFÉRÉ


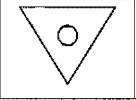
#### Directives :

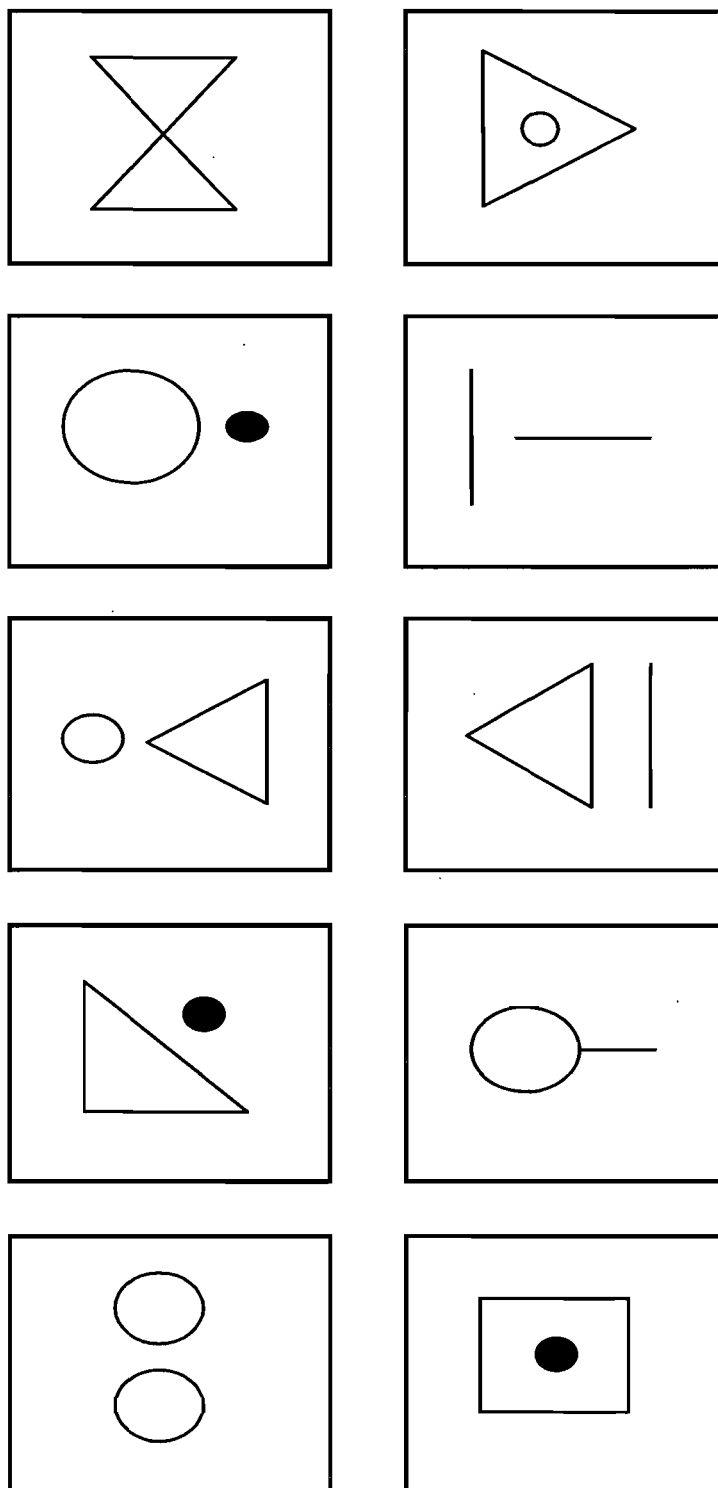
Est-ce que vous vous rappelez les figures que je vous ai montré au début? Maintenant, dessiner toutes les figures dont vous vous souvenez.

⌚ Interrompre si le sujet ne rappelle pas de mot pendant 1 min.

Cotation : 1 point pour chaque mot rappelé correctement

	Essai1	Essai2	Essai 3	Essai4	Rappel
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

9						
10						
Total/essai						
Total						

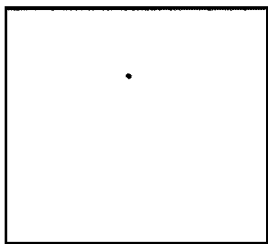
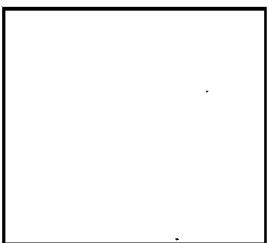

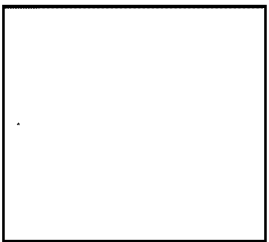
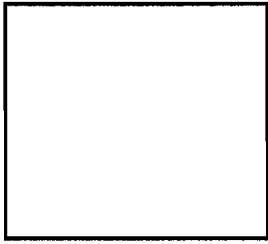


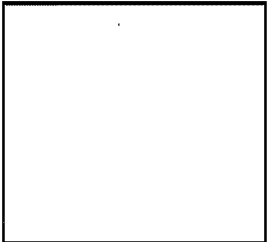
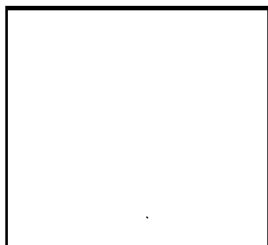
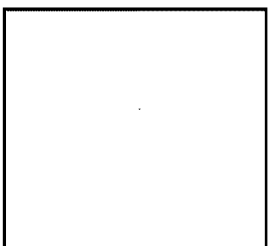


## Essai 1


## Essai 2


## Essai 3


## Essai 4



## Rappel différé


## Apprentissage d'histoire – Rappel différé (30 min)

### APPRENTISSAGE

#### Directives :

Essai 1 : Je vais vous lire une histoire. J'aimerais que vous écoutiez attentivement et quand j'aurais terminé, vous devrez répéter tout ce que je vous vous rappelez de l'histoire. Essayer d'utiliser, les mêmes mots, si vous pouvez. Prêt ?

Lire l'histoire et dire : *Maintenant, répétez tout ce que vous pouvez de cette histoire.*

Essai 2 : Je vais vous lire la même histoire encore une fois. Quand j'aurais terminé, je voudrais que vous répétiez encore tout ce que vous pouvez vous rappeler de l'histoire. Prêt ?

Lire l'histoire et dire : *Maintenant, répétez tout ce que vous pouvez de cette histoire.*

### RAPPEL DIFFÉRÉ

#### Directives :

*Vous rappelez-vous de l'histoire à propos du feu que je vous ai lu plus tôt? Racontez-moi cette histoire avec le plus de détails que vous êtes capable de vous souvenir.*

Ⓢ Interrompre si le sujet ne rappelle pas rien pendant 1 min.

#### Cotation :

1 point pour le rappel exact de chaque mot en gras ou entre parenthèses ci-dessous. Noter les intrusions ou les variations dans la colonne réponse.

	Réponse	Essai 1	Réponse	Essai2	Réponse	Rappel
1	Mardi,					
2	le 4					
3	mai,					
4	à Winnipeg, au Manitoba					
5	3 alarmes					
6	de feu se sont déclenchées.					
7	Deux					
8	Hôtels					
9	Et un restaurant					
10	ont été détruits					
11	avant que les pompiers					

12	soient capables d'éteindre (maîtriser) le feu			
	Total/essai			
	Total			

## Apprentissage de figure complexe – Rappel différé (30 min)

### COPIE

#### Directives :

Mettre les 2 pages suivantes (figure et page blanche) devant le sujet et lui demander de faire une copie exacte de cette figure. Dire au sujet que le score est basé sur la précision du dessin plus que sur le temps pris pour le faire.

⌚ Chronométrer le temps que le sujet prend pour dessiner la figure **Temps limite: 4 minutes**

### RAPPEL IMMÉDIAT :

#### Directives :

*J'aimerais maintenant que vous dessiniez la figure de mémoire en essayant de vous en rappeler le plus que vous pouvez. Si vous vous rappelez d'une partie, mais que vous n'êtes pas sûr de là où elle va, mettez-la n'importe où. Essayez de la dessiner du mieux que vous pouvez.*

Placer la seconde page blanche (rappel immédiat) devant le sujet

⌚ Chronométrer le temps que le sujet prend pour dessiner la figure. **Temps limite: 4 minutes.**

### RAPPEL DIFFÉRÉ :

#### Directives :

*Vous rappelez-vous de la figure que vous avez copié et dessiné plus tôt? J'aimerais maintenant que vous dessiniez la figure de mémoire en essayant de vous en rappeler le plus que vous pouvez. Essayez de la dessiner du mieux que vous pouvez.*

Placer la troisième page blanche (rappel différé) devant le sujet

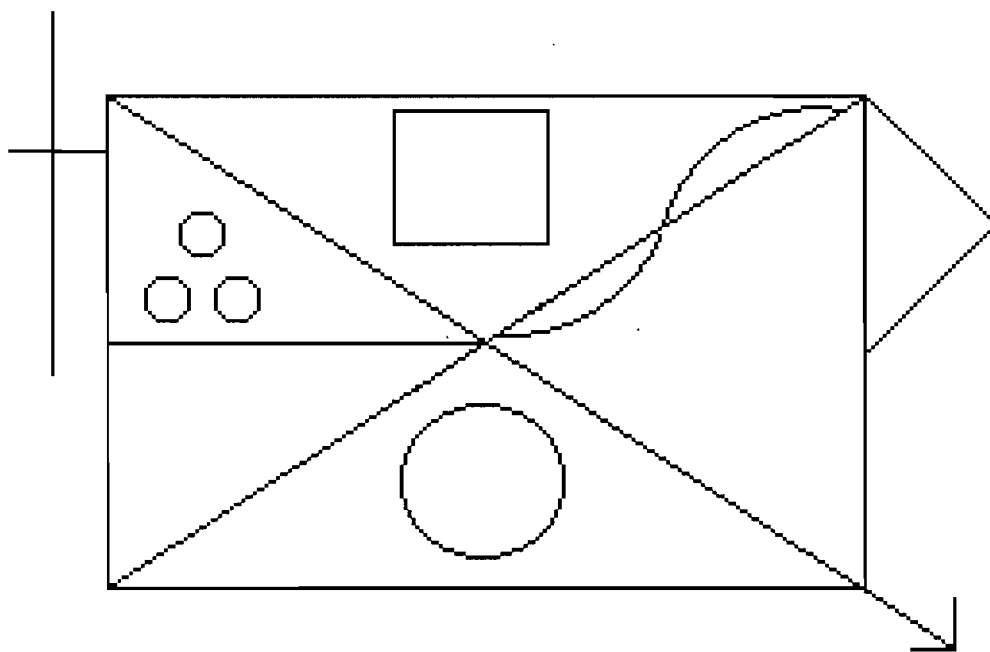
⌚ Chronométrer le temps que le sujet prend pour dessiner la figure. **Temps limite: 4 minutes.**

**Cotation :** 1 point pour l'exactitude de chaque item (dessin), et 1 point pour être placé correctement (position) en relation avec le reste de la figure.

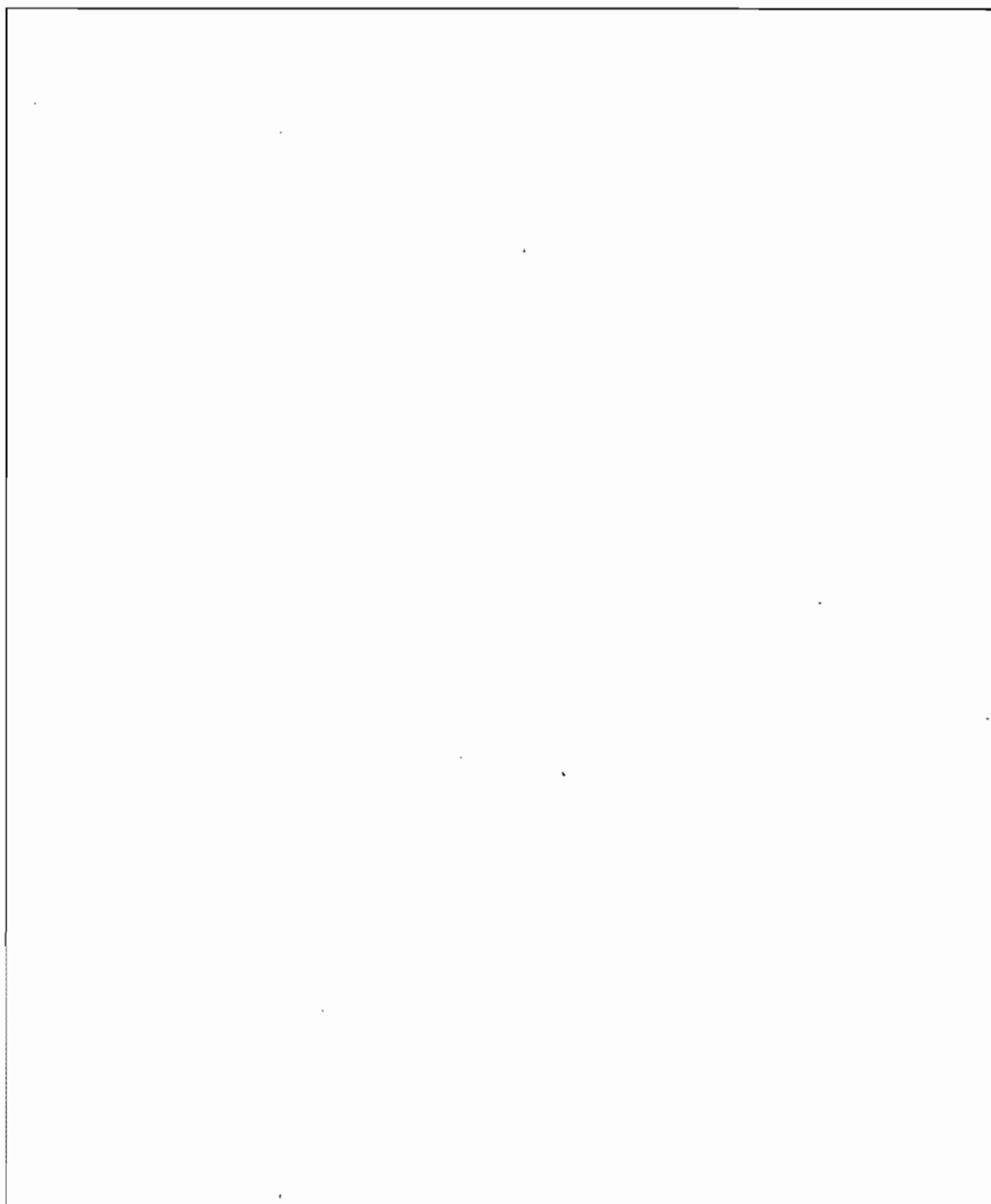
Item	Dessin	Position
1	Rectangle	Lignes droite et continue ; angles de 90 degrés ; lignes haut/bas 25% plus longues que celles des côtés
2	Croix diagonale	Lignes droites et continues se croisant et coupant le rectangle en 4 parties égales
3	Ligne horizontale	Ligne droite et continue n'excédant pas la 1/2 de la longueur du rectangle
4	Cercle	Cercle continu et fermé ; diamètre de 1/4-1/3 de la hauteur du rectangle
5	Trois petits cercles	3 cercles continus et fermés de même dimension ; arrangement triangulaire ; ne se touchent pas entre eux
6	Carré	Fermé ; angles de 90 degrés ; lignes

		droite et continues ; haut de 1/4-1/3 de la hauteur du rectangle	diagonale ; ne touche aucune autre partie de la figure ; pas de rotation de plus de 15 degrés
7	Ligne courbe	2 segments courbés égaux en longueur et symétriques sur une des branches de la croix diagonale ; bonne direction des courbes	Sur la branche supérieure droite de la croix diagonale ; la fin des lignes touche la diagonale
8	Croix extérieure	Ligne verticale parallèle au côté du rectangle ; ligne horizontale entre 20-50% de la longueur de la verticale ; se croisent à angle droit	La ligne horizontale touche côté gauche du rectangle dans les 2/3 supérieurs
9	Triangle	Lignes droites continues se rencontrant avec un angle de 60-100 degrés ; occupe 50 % du côté vertical du rectangle	Angle supérieur touche le coin supérieur droit du rectangle
10	Flèche	Droite et continue ; ligne formant la flèche ne font pas plus d 1/3 du mât	Prolonge la diagonale à partir du coin inférieur droit du rectangle

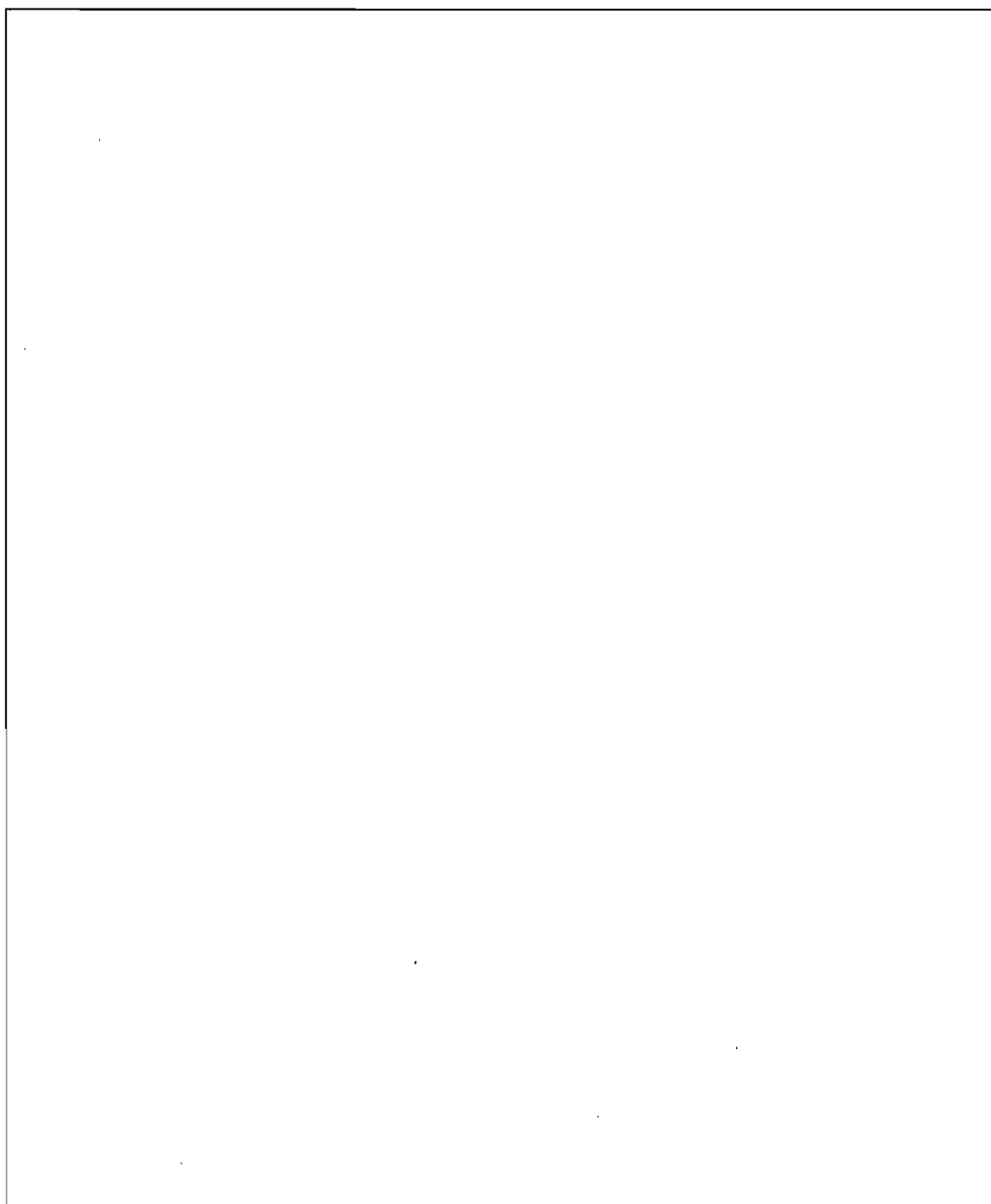
Item	Copie			Rappel Immédiat			Rappel différé		
	Dessin (0 ou 1)	Position (0 ou 1)	Score	Dessin (0 ou 1)	Position (0 ou 1)	Score	Dessin (0 ou 1)	Position (0 ou 1)	Score
1	Rectangle								
2	Croix diagonale								
3	Ligne horizontale								
4	Cercle								
5	Trois petits cercles								
6	Carré								
7	Ligne courbe								
8	Croix extérieure								
9	Triangle								
10	Flèche								
<b>Total</b>			<input type="text"/>			<input type="text"/>			<input type="text"/>
<b>Temps</b>			<input type="text"/>			<input type="text"/>			<input type="text"/>



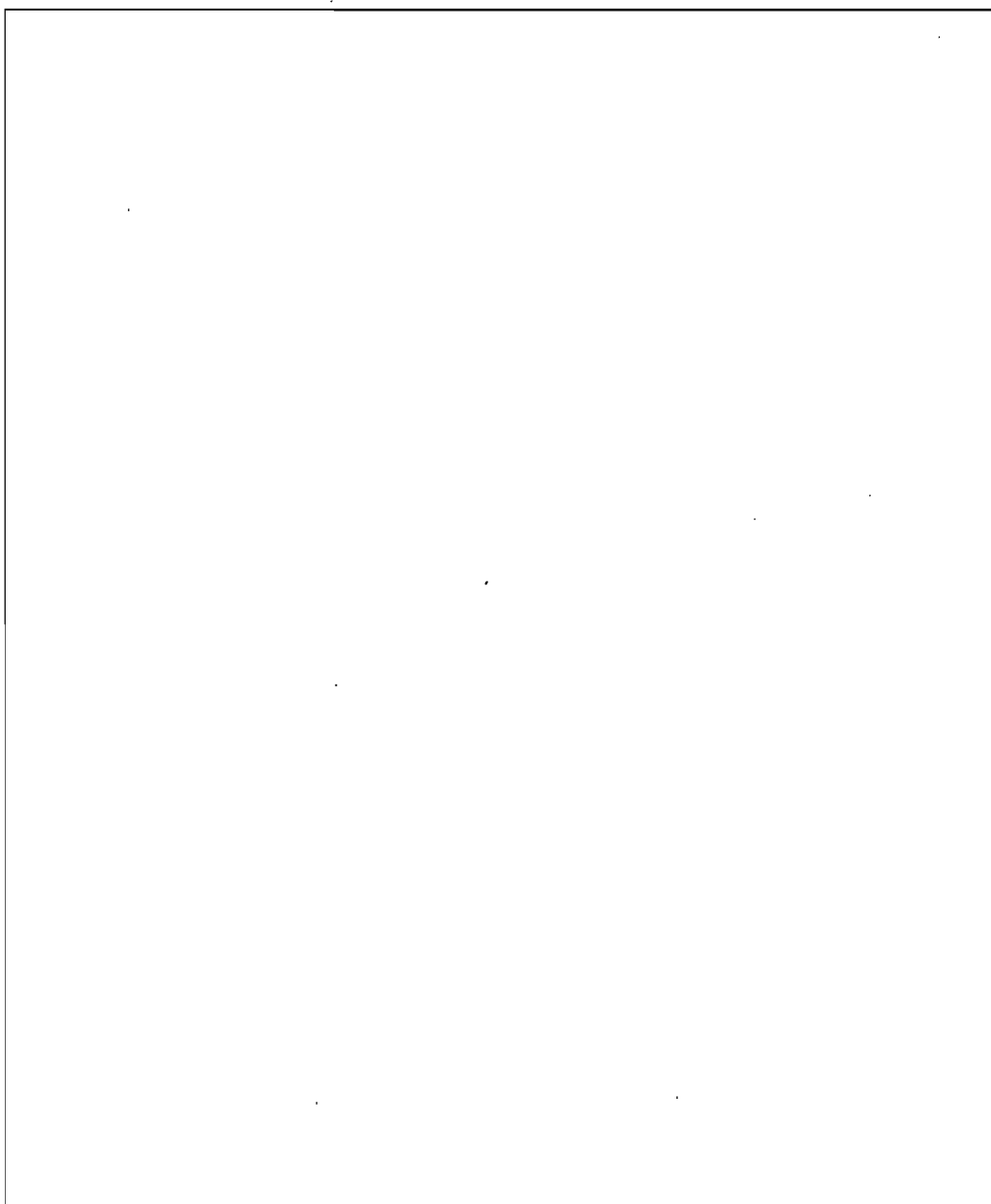
Copie



## Rappel immédiat



### Rappel différé





## Fluence verbale - lettre

### Directives :

Essai 1 : J'aimerais que vous me nommiez le plus grand nombre possible de mots commençant par la lettre F qui vous viennent à l'esprit. Vous avez 1 minute pour nommer tous ceux que vous pourrez. Prêt?

Essai 2 : Maintenant, ais que vous me nommiez, en 1 minute, le plus grand nombre possible de mots commençant par la lettre S. Prêt?

Noter tous les mots produit par le sujet.

### Cotation :

1 point pour chaque réponse correcte.

⌚ Temps limite: 1 minute

	Fluence F	Fluence S
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
Total F	<input type="text"/>	Total S <input type="text"/>
Total	<input type="text"/>	

---

## Test de Stroop

---

### Directives :

#### Page Mots :

Mettre la page 1 devant le sujet. L'observateur doit être assis à droite du sujet, et si possible perpendiculairement. L'observateur doit être assez proche pour que le sujet sente peser sur lui une surveillance constante mais à une distance qui ne gêne pas le sujet.

*Ce test est fait pour voir à quelle vitesse vous pouvez lire les mots sur cette page. Quand je vous donnerais le signal, vous allez lire, à haute voix, les mots en colonnes de haut vers le bas jusqu'au bout de la page (montrer le 1<sup>er</sup> mot du doigt et descendre la 1<sup>ère</sup> colonne jusqu'au bas puis faire de même pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> colonnes). Si vous finissez avant que je dise STOP, vous recommencez au début de la 1<sup>ère</sup> colonne (montrer du doigt). Continuez tant que je ne dis pas STOP, parlez fort et lisez aussi vite que possible. Si vous vous trompez, je dirais NON. Corrigez votre erreur et continuez. Avez vous bien compris? Avez-vous de questions? Prêt?*

Donner le signal et faire partir le chronomètre dès que le sujet commence l'examen de la feuille.

⌚ **Dire STOP après 45 sec.**

Entourer le dernier item lu

#### Page Couleur :

Mettre la page 2 devant le sujet.

*Ce test est fait pour voir à quelle vitesse vous pouvez nommer les couleurs sur cette page. Quand je vous donnerais le signal, vous allez nommer, à haute voix, les couleurs en colonnes de haut vers le bas jusqu'au bout de la page, comme vous avez fait pour les mots. Si vous vous trompez, je dirais NON. Corrigez votre erreur et continuez. Continuez tant que je ne dis pas STOP, parlez fort et allez aussi vite que possible. Prêt?*

Donner le signal et faire partir le chronomètre dès que le sujet commence l'examen de la feuille.

⌚ **Dire STOP après 45 sec.**

Entourer le dernier item nommé

#### Page Mot-Couleur :

Mettre la page 3 devant le sujet.

*Cette page est comme celle que vous venez de finir. Quand je vous donnerais le signal, vous allez nommer la couleur de l'encre en ignorant le mot qui est écrit. Par exemple (montrer le 1<sup>er</sup> item), que dites-vous ici?*

*Si le sujet répond correctement continuez les instructions, sinon dire : NON, c'est le mot qui est écrit. Vous devez donner la couleur de l'encre. Maintenant (re-montrer le 1<sup>er</sup> item), que dites-vous?*

*(recommencer autant de fois qu'il le faut)*

*Bien, quand je vous donnerais le signal, vous faire comme pour les autres pages, en commençant par la première colonne (pointer du doigt). Rappelez-vous que si vous vous*

*trompez, vous devez vous corriger et continuer tant que je ne dis pas STOP. Parlez fort et allez aussi vite que possible. Prêt?*

Donner le signal et faire partir le chronomètre dès que le sujet commence l'examen de la feuille.

④ **Dire STOP après 45 sec.**

Entourer le dernier item nommé

**Cotation :**

Page Mot :	<b>W</b> =	nombre de mots lu
Page Couleur :	<b>C</b> =	nombre d'items nommés
Page Mot-Couleur :	<b>CW</b> =	nombre d'items nommés

Score Mot-Couleur prédit :  **$CW' = W \times C / (W + C)$**

Score interférence :  **$IN = CW - CW'$**

	<b>Score</b>
Mot (W)	_____
Couleur (C)	_____
Mot-Couleur (CW)	_____
Mot-Couleur prédit (CW')	_____
Interférence (IN)	_____

ROUGE	BLEU	VERT	ROUGE	BLEU
VERT	VERT	ROUGE	BLEU	VERT
BLEU	ROUGE	BLEU	VERT	ROUGE
VERT	BLEU	ROUGE	ROUGE	BLEU
ROUGE	ROUGE	VERT	VERT	VERT
BLEU	VERT	BLEU	VERT	ROUGE
ROUGE	BLEU	VERT	BLEU	VERT
BLEU	VERT	ROUGE	VERT	ROUGE
VERT	ROUGE	BLEU	ROUGE	BLEU
BLEU	VERT	VERT	BLEU	VERT
VERT	ROUGE	BLEU	ROUGE	ROUGE
ROUGE	BLEU	ROUGE	VERT	BLEU
VERT	ROUGE	BLEU	ROUGE	VERT
BLEU	BLEU	ROUGE	VERT	ROUGE
ROUGE	VERT	VERT	BLEU	BLEU
BLEU	BLEU	ROUGE	VERT	ROUGE
ROUGE	VERT	BLEU	ROUGE	VERT
VERT	ROUGE	VERT	BLEU	BLEU
ROUGE	BLEU	ROUGE	VERT	ROUGE
VERT	ROUGE	VERT	BLEU	VERT



ROUGE	BLEU	VERT	ROUGE	BLEU
VERT	VERT	ROUGE	BLEU	VERT
BLEU	ROUGE	BLEU	VERT	ROUGE
VERT	BLEU	ROUGE	ROUGE	BLEU
ROUGE	ROUGE	VERT	VERT	VERT
BLEU	VERT	BLEU	VERT	ROUGE
ROUGE	BLEU	VERT	BLEU	VERT
BLEU	VERT	ROUGE	VERT	ROUGE
VERT	ROUGE	BLEU	ROUGE	BLEU
BLEU	VERT	VERT	BLEU	VERT
VERT	ROUGE	BLEU	ROUGE	ROUGE
ROUGE	BLEU	ROUGE	VERT	BLEU
VERT	ROUGE	BLEU	ROUGE	VERT
BLEU	BLEU	ROUGE	VERT	ROUGE
ROUGE	VERT	VERT	BLEU	BLEU
BLEU	BLEU	ROUGE	VERT	ROUGE
ROUGE	VERT	BLEU	ROUGE	VERT
VERT	ROUGE	VERT	BLEU	BLEU
ROUGE	BLEU	ROUGE	VERT	ROUGE
VERT	ROUGE	VERT	BLEU	VERT

---

## Test de Wickens – Interférence et levée d'interférence

---

### Directives :

#### Liste 1 :

*Je vais vous lire une liste de mots que vous devrez écouter attentivement. Quand j'aurais terminé, je vous dirais un nombre et vous devrez compter à rebours de 3 en 3 à partir de ce nombre jusqu'à ce que je vous dise STOP. Vous devrez alors me donner le plus de mots dont vous pourrez vous rappeler. Vous n'êtes pas obligé de les répéter dans le même ordre. Vous n'avez qu'à répéter tous les mots dont vous vous souviendrez dans n'importe quel ordre. Avez vous bien compris? Avez-vous de questions? Prêt?*

Lire les mots au rythme de 1 par seconde, puis donner un nombre entre 100 et 900.

⌚ **Interrompre le comptage après 16 sec**

Puis demander le rappel

Noter les réponses dans l'ordre (1, 2, 3...)

Relever les intrusions

#### Listes 2 à 5 :

*Je vais vous lire une **autre liste** de mots. Ces mots sont **différents** de ceux de la liste d'avant. Là encore, vous allez écouter attentivement, compter à rebours, puis rappeler tous les mots que vous pourrez. Prêt?*

Lire les mots au rythme de 1 par seconde, puis donner un nombre entre 100 et 900.

⌚ **Interrompre le comptage après 16 sec**

Puis de mander le rappel

Noter les réponses dans l'ordre (1, 2, 3...)

Relever les intrusions





## ANNEXE 2

### Moyennes et écarts-types significatifs des tests neuropsychologiques

Tests	Sessions	T0	T1
<b>Apprentissage de mots</b>	(G1) Glycine	5,54 ± 2,84	4,79 ± 3,29
	(G2) Placebo	4,625 ± 2,03	5,29 ± 3,88
<b>Copie de figures</b>	(G1) Glycine	16,67 ± 2,80	18,50 ± 0,84
	(G2) Placebo	17,67 ± 1,63	16,67 ± 2,80
<b>Stroop (Mots-Couleurs)</b>	(G1) Glycine	33,67 ± 15,10	40,67 ± 16,61
	(G2) Placebo	36,00 ± 14,77	31,50 ± 8,78
<b>Stroop Interférence</b>	(G1) Glycine	3,78 ± 8,61	7,76 ± 11,87
	(G2) Placebo	2,89 ± 15,63	-3,72 ± 8,30
<b>Wickens Intrusions Interférence</b>	(G1) Glycine	0,17 ± 0,41	0,10 ± 0,00
	(G2) Placebo	0,33 ± 0,52	8,38 ± 10,16

## ANNEXE 3

### Moyennes et écarts-types significatifs des symptômes positifs (SAPS) de la schizophrénie

<b>Troubles de la pensée ; item 3 (incohérence)</b>	(G1) Glycine	1,00 ± 1,67	0,50 ± 1,22
	(G2) Placebo	1,00 ± 1,67	1,33 ± 2,07
<b>Troubles de la pensée ; item 6 (logorrhée)</b>	(G1) Glycine	0,67 ± 1,63	0,33 ± 0,82
	(G2) Placebo	0,00 ± 0,00	0,50 ± 0,84

## ANNEXE 4

### Moyennes et écarts-types significatifs des symptômes négatifs (SANS) de la schizophrénie

<b>Pauvreté affective; item 1 (Expression faciale)</b>	(G1) Glycine	4,00 ± 0,63	2,67 ± 0,82
	(G2) Placebo	3,17 ± 1,17	3,00 ± 1,26
<b>Pauvreté affective; item 2 (Diminution des mouvements)</b>	(G1) Glycine	4,00 ± 0,63	2,67 ± 1,03
	(G2) Placebo	3,50 ± 0,84	3,17 ± 0,75
<b>Pauvreté affective; item 3 (Pauvreté gestuelle)</b>	(G1) Glycine	4,00 ± 0,63	2,33 ± 1,37
	(G2) Placebo	3,17 ± 0,75	2,83 ± 0,98
<b>Pauvreté affective; item 7 (Monotonie de la voix)</b>	(G1) Glycine	4,00 ± 0,63	2,83 ± 0,75
	(G2) Placebo	3,50 ± 0,84	3,17 ± 0,98
<b>Anhédonie; item 2 (Diminution intérêt sexuel)</b>	(G1) Glycine	3,50 ± 1,05	2,17 ± 1,60
	(G2) Placebo	2,00 ± 1,26	1,67 ± 1,03

## ANNEXE 5

### Caractéristiques (détaillées) démographiques et cliniques des participants de recherche

Codes	Âge (années)	Sexe	Éducation (en nombre d'années)	Durée de la maladie (en nombre d'années)	Antécédents psychiatriques
GL01_PGI	49	M	13	23	N
GL02_FG	34	M	11	16	N
GL03_CJ	40	M	11	19	O
GL04_CP	30	M	11	6	N
GL05_SM	58	M	18	27	O
GL07_CE	24	M	11	1	O
GL08_CY	46	M	18	17	O
GL10_LK	21	M	11	6	O
GL11_DD	55	M	11	35	N
GL12_TJ	37	M	11	19	N
GL13_RD	58	F	11	39	O
GL14_PL	20	M	13	3	O

**Légende :****Éducation (en nombre d'années):**

1. Primaire = (6)
2. Secondaire = (5)
3. Cégep = (2)
4. Baccalauréat = (3)
5. Maîtrise = (2)
6. Doctorat = (5)
7. Médecin = (5)

**Antécédents psychiatriques (codification de l'étude):**

O : Oui

N : Non

**Sexe (codification de l'étude):**

M = Masculin

F= Féminin

## ANNEXE 6

### Description (détaillée) qualitative de la médication des sujets

Participants	Antipsychotiques*	Stabilisateurs de l'humeur	Benzodiazépine	PRN* (au besoin)	Autres
GL01_PGI	Haldol 179	Nil	Nil	Benadryl 25 Ativan 1	Epival 2000 Provachal 40 Vasotec 10 Glucophage 500
GL02_FG	Risperdal 100	Nil	Lozapac 60	Benadryl 25 Risperdal 33	Nil
GL03_CJ	Quétiapine 267 Moditen 600	Neurontin 1200	Lorazepan 3	Lorazepan 1	Kémadrin 10
GL04_CP	Séroquel 400	Nil	Nil	Nil	Paxil 20
GL05_SM	Zyprexa 300 Risperdone 133	Lamictal 150	Dalmane 15	Ativan 1	Kémadrin 2.5
GL07_CE	Risperdal 67	Nil	Nil	Nil	Nil
GL08_CY	Séroquel 333 Haldol 250	Nil	Nil	Nil	Kémadrin 10
GL10_LK	Risperidone 50	Nil	Nil	Nil	Nil
GL11_DD	Olanzapine 550 Risperidone 100	Divalproex 1000	Rivotril 0.5	Rivotril 0.25	Nil
GL12_TJ	Séroquel 267 Fluexol 1200	Lithium 300	Nil	Nil	Nil
GL13_RD	Zyprexa 400 Risperdal 267 Séroquel 400	Largatil 100	Lozapac 100		Kémadrin 10
GL14_PL	Séroquel 100	Nil	Dalmane 30	Nil	Nil

\* : Antipsychotiques en équivalence chlorpromazine (CPZ)